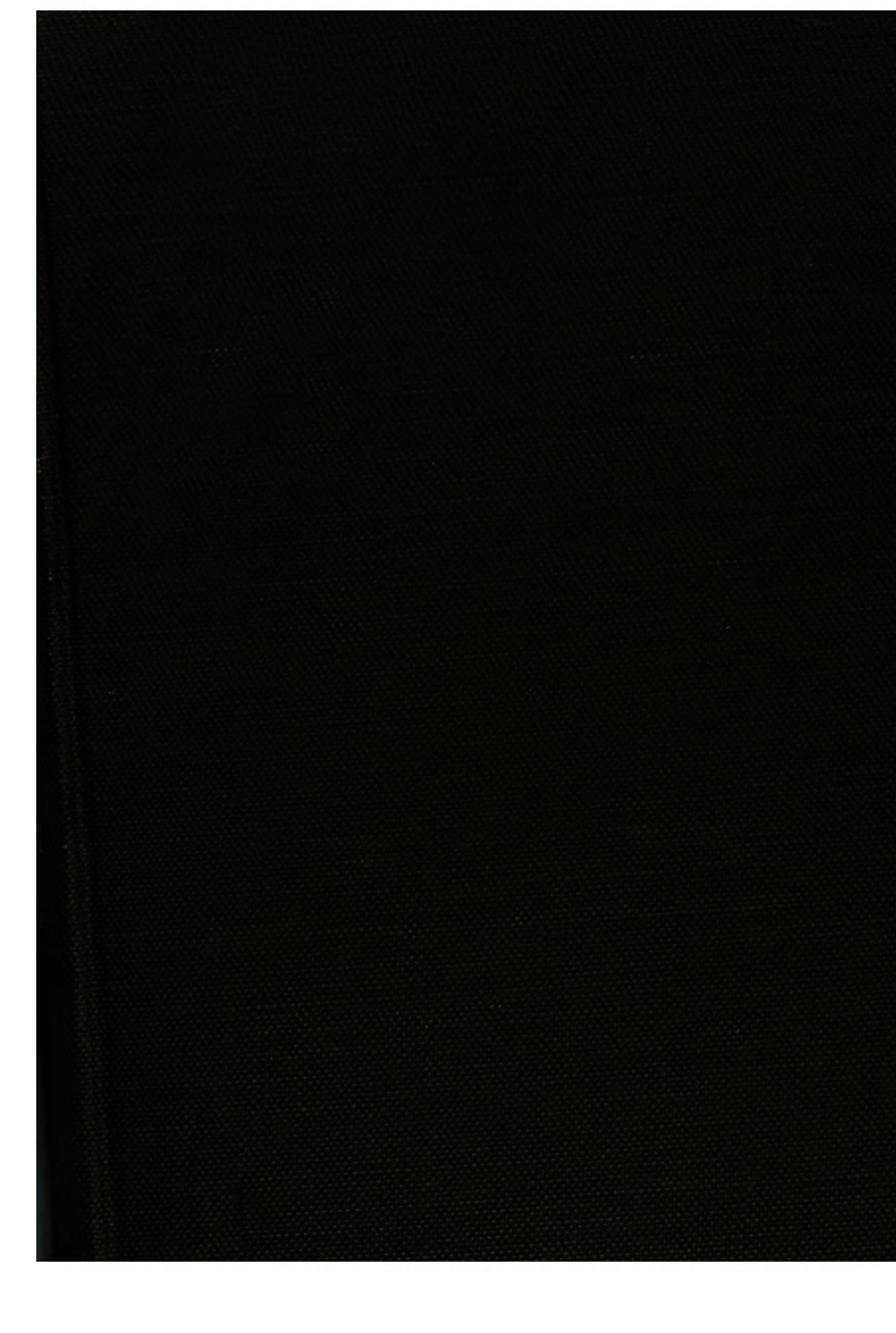
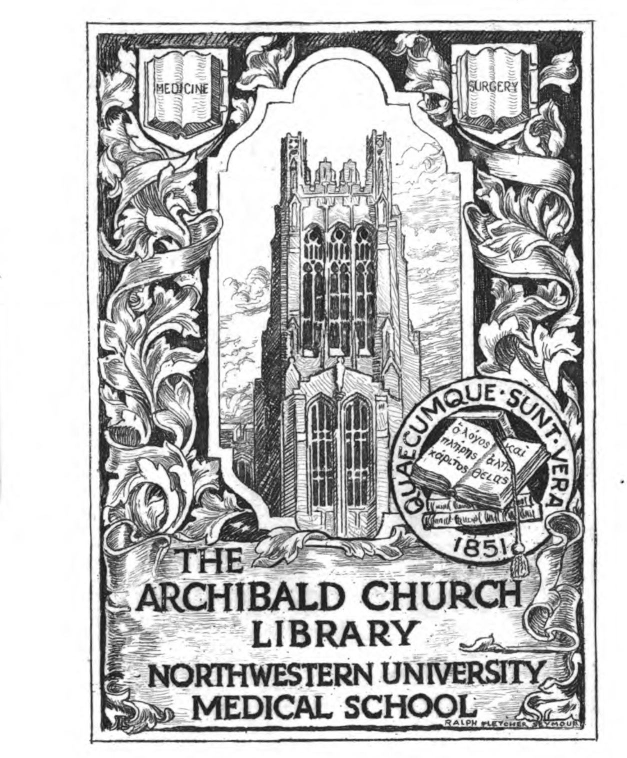
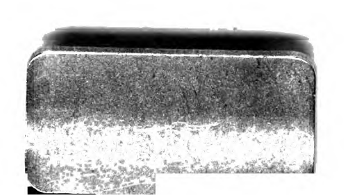



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN MÜNCHEN, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. W. STRAUB**

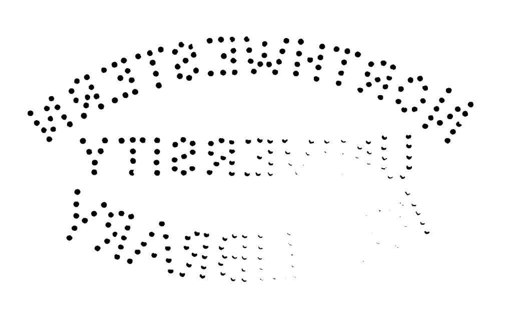
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN — PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MÜNCHEN

101. Band

(Mit 41 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1924



Inhalt des 101. Bandes.

I.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion.

IV. Mitteilung: Über eine quantitative kolorimetrische Bestimmung der Gallensäuren in menschlichen Körperflüssigkeiten.

Von

F. Rosenthal und Fr. Lauterbach.

(Eingegangen am 1. IX. 1923.)

Eine hinreichend exakte quantitative Methode der Gallensäurenbestimmung auf kolorimetrischem Wege ist bisher an der mangelnden Spezifität der angewendeten Farbreaktionen gescheitert. Ihre Unzuverlässigkeit in qualitativer Hinsicht macht alle diese Farbreaktionen von vornherein erst recht für quantitative Zwecke unbrauchbar. In unserer historischen Übersicht über die bisherigen Bestrebungen, zu einer einigermaßen exakten quantitativen Gallensäurenanalyse zu gelangen, haben wir im Rahmen unserer I. Mitteilung gemeinsam mit v. Falkenhausen auch die kolorimetrischen Bestimmungen der Gallensäuren kritisch zusammengestellt. Zusammenfassend läßt sich unter Berücksichtigung der Pettenkoferschen Reaktion und ihrer Modifikationen nach Udransky (Furfurol), Mylius, Ville und Derrien, der Reaktionen nach Inouye und Ito sowie Jolles sagen, daß keine dieser Methoden auf eine quantitative Abschätzung des Gallensäurengehaltes Anspruch erheben kann und daß somit keines dieser bisher nur qualitativ verwerteten Verfahren geeignet erscheint, als Basis für eine systematische Erforschung des Gallensäurenstoffwechsels beim Menschen zu dienen. Von Hammarsten ist zwar der Versuch gemacht worden, die Fehlerquellen der Pettenkoferschen Reaktion möglichst einzuengen durch umständliche Ent-

fernung der die Reaktion störenden Fettsäuren bzw. Phosphatidreste, doch kann Hammarsten nicht für die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens vorläufig eintreten. Es hat überdies wie die meisten Methoden des Gallensäurennachweises den Nachteil, daß es sich nur auf den qualitativen Nachweis der Cholate beschränkt, ohne im einzelnen die beim Menschen wichtigen gegenseitigen Mengenverhältnisse der präformierten gekuppelten Gallensäuren, der Taurocholsäure und der Glykocholsäure irgendwie zu berücksichtigen. Dazu kommt, daß die Hammarstensche Modifikation immerhin komplizierte und zeitraubende Extraktionen und Fraktionierungen zur Isolierung der Gallensäuren voraussetzt, die systematische Untersuchungen, insbesondere Reihenversuche am Krankenbette sehr erschweren.

In unseren bisherigen Mitteilungen hat der eine von uns und v. Falkenhausen über die Grundlagen und die bisherigen Ergebnisse einer gasometrischen quantitativen Bestimmung der Gallensäuren in der menschlichen Duodenalgalle berichtet, durch welche mittels gleichzeitiger Einschaltung einer quantitativen Bestimmung des alkohollöslichen Schwefels eine befriedigende quantitative Analyse der Taurocholsäure und Glykocholsäure ermöglicht wird. Indem wir hinsichtlich aller Einzelheiten auf unsere früheren Ausführungen verweisen, sei zum Verständnis der folgenden Darstellungen bemerkt, daß das Prinzip der Methode darauf beruht, daß entsprechend dem Vorgehen von Foster und Hooper beim Gallenfistelhunde der Gallensäurengehalt durch gasometrische Bestimmung des in Glykocholsäure und Taurocholsäure enthaltenen Aminostickstoffes nach van Slyke erschlossen wird und daß durch Bestimmung des Taurinschwefels der auf Glykocholsäure und Taurocholsäure entfallende Amino-N berechnet werden kann. Mit anderen Worten: der durch Hydrolyse aus den Gallensäuren abspaltbare Aminostickstoff im alkohollöslichen Anteil der Galle ist ein Maß für den Gehalt der untersuchten Galle an Gallensäuren, die durch Analyse des alkohollöslichen Schwefels weiter differenziert werden können.

Auf diesem gleichen Prinzip läßt sich nun auch eine quantitative kolorimetrische Bestimmung der Gallensäuren aufbauen, deren Wiedergabe Gegenstand der vorliegenden Mitteilung ist[1]). Wir gingen hierbei von der ausgezeichneten kolorimetrischen Methode Folins aus, welche bereits in geringen Blutmengen eine exakte Analyse des

---

1) Herrn Prof. Dr. Schmitz möchten wir auch an dieser Stelle unseren Dank für die freundliche Überlassung des Duboscqschen Kolorimeters aussprechen.

Gehaltes an Aminostickstoff gestattet. Die Folinsche Reaktion beruht auf einer Verbindung zwischen dem Amino-N freier aliphatischer Aminosäuren und β-naphthochinonsulfonsaurem Natrium, dessen Herstellung nach den sehr genauen Vorschriften Folins geschieht. Es entsteht hierbei ein rotes Reaktionsprodukt, das in schwach alkalischer Lösung für Aminosäuren spezifisch ist. Zwar tritt auch bei Anwesenheit von Indol eine Farbreaktion mit dem Folinschen Reagenz auf, doch handelt es sich hierbei um eine Blaufärbung, die nur in stark alkalischer Lösung in die Erscheinung tritt. Unter den Reaktionsbedingungen, wie sie für den Eintritt der Farbreaktion mit Aminosäuren erforderlich sind, gibt Indol mit β-Naphthochinonsulfonsäure überhaupt keine Färbung.

Zur Ausführung der Folinschen Methode der kolorimetrischen Aminosäurenbestimmung sind folgende Lösungen erforderlich, deren Konzentration und Quantitäten zwecks Bestimmung des Gallensäurenstickstoffs nur in unwesentlicher Weise modifiziert worden sind:

1. Standard-Aminosäurenlösung. Als Stammlösung dient eine Lösung von folgender Zusammensetzung: Glykokoll puriss. 534,9 mg; Natr. benzoic. 2,0; $^1/_{10}$ n HCl ad 1000,0. Die Stammlösung ist anscheinend unbegrenzt haltbar. Von dieser Stammlösung, die in 1 ccm 0,1 mg Aminostickstoff enthält, wird die eigentliche Standardlösung jedesmal frisch in der Weise bereitet, daß 70 ccm der Stammlösung mit $^1/_{10}$ n HCl auf ein Volumen von 100 ccm aufgefüllt werden. Die Standardlösung enthält hiernach 0,07 mg Amino-N pro Kubikzentimeter.

2. Sodalösung. 50 ccm einer annähernd gesättigten Lösung von Natr. carb. werden auf ein Volumen von 500 ccm mit Wasser aufgefüllt. Hierauf werden 20 ccm $^1/_{10}$ n HCl mit Methylrot als Indikator gegen die Sodalösung austitriert. Hiernach wird die Sodalösung auf Grund des Titrationsergebnisses so verdünnt, daß 8,5 ccm der Sodalösung 20 ccm $^1/_{10}$ n HCl entsprechen.

3. 1 $^0/_0$ige frisch bereitete Lösung des Natriumsalzes der β-Naphthochinonsulfonsäure. Bezüglich der Herstellung des Salzes muß auf die Originalvorschrift Folins verwiesen werden. 0,1 g der trocken aufbewahrten Substanz wird in 10 ccm Wasser gelöst. Die Lösung ist nur wenige Stunden haltbar, so daß nur frisch bereitete Lösungen zur Verwendung gelangen dürfen. Es ist zu erhoffen, daß das Folinsche Reagenz bald auch fabrikmäßig hergestellt werden dürfte.

4. Essigsäure-Natriumazetatlösung. 100 ccm 50 $^0/_0$ige Essigsäure werden mit 100 ccm 5 $^0/_0$igem Natriumazetat gemischt.

5. 4 $^0/_0$ige wässerige Natriumthiosulfatlösung.

6. $^1/_4$ $^0/_0$ige alkoholische Phenolphthaleinlösung.

Folgende Vorfragen waren zu beantworten:

1. Läßt sich mit Hilfe der kolorimetrischen Methode nach Folin der aliphatische Aminostickstoff des Glykokolls und Taurins, die be-

kanntlich in der menschlichen Galle an Cholsäure und Choleinsäure bzw. Desoxycholsäure gebunden auftreten, ermitteln?

2. Läßt sich mit Hilfe der kolorimetrischen Folinschen Methode auch der Aminostickstoff in gekuppelten Gallensäuren, z. B. Glykocholsäure und Natriumglykocholat, exakt ermitteln, so daß hieraus befriedigend der Gallensäurengehalt berechnet werden kann?

3. In welcher Weise müssen die vorbereitenden Entfärbungsprozeduren der Galle und der gallehaltigen Flüssigkeiten vor sich gehen, damit ohne Verluste die kolorimetrische Bestimmung des Aminostickstoffs der gekuppelten Gallensäuren vorgenommen werden kann?

Über die kolorimetrische Bestimmung des Glykokolls.

Diese Versuche dienten im wesentlichen zu einer orientierenden Prüfung der Zuverlässigkeit der Folinschen Aminosäurenreaktion. Als Standardlösung diente in diesen wie in allen folgenden Versuchen eine Glykokollösung, welche 0,07 mg N pro Kubikzentimeter enthielt und deren Herstellung oben beschrieben worden ist. Gasometrische Kontrolluntersuchungen nach van Slyke bestätigten die Reinheit des Präparates. Um die Proportionalität der Reaktion zu verfolgen, wurden verschiedene Glykokollverdünnungen mit der Standardlösung im Duboscqschen Kolorimeter bei Einstellung des Standardkeiles auf 20 verglichen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.

Kolorimetrische Bestimmung des Glykokolls. Ausgangslösung: 53,49 mg in 100 ccm Wasser (N-Gehalt in 1 ccm = 0,1 mg). Faktor zur Berechnung des Glykokolls aus dem Amino-N: 5,349.

Vorgelegte Glykokollmengen in mg	Kolorimeterstand	Berechneter Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg	Differenz zwischen berechnetem und gefundenem N in mg	Gefundene Glykokollmenge in mg	Differenz zwischen vorgelegtem und gefundenem Glykokoll in mg
0,5349	14	0,1	0,1	—	0,5349	—
0,4279	17,4	0,08	0,0805	+ 0,0005	0,4306	+ 0,0027
0,2140	33	0,04	0,042	+ 0,002	0,2247	+ 0,0107

Wie die Tabelle 1 zeigt, verläuft die kolorimetrische Reaktion bei Verwendung einer Glykokoll-Standardlösung und Vorgabe wechselnder Glykokollmengen quantitativ und proportional. Die Fehler-

grenzen der kolorimetrischen Ablesungen schwanken außerhalb jeder gravimetrischen Wägungsmöglichkeiten zwischen 0,0005—0,002 mg N, d. h. zwischen 0,0027—0,01 mg Glykokoll in Substanz. Auch geringe Glykokollmengen (vgl. 0,214 mg Glykokoll) werden im kolorimetrischen Verfahren quantitativ erfaßt, so daß man, gemessen an der quantitativen Glykokollbestimmung, wohl von einer Überlegenheit der kolorimetrischen Methode gegenüber der gasometrischen Analyse der aliphatischen Aminosäuren sprechen darf.

Über die kolorimetrische Bestimmung des Taurins[1]).

In seiner Arbeit über die kolorimetrische Analyse des aliphatischen Amino-N weist Folin ausdrücklich darauf hin, daß nicht alle Aminosäuren mit ihrem Stickstoff quantitativ auf β-naphthochinonsulfonsaures Natrium reagieren und daß z. B. Lysin nur mit $^1/_{10}$, Histidin mit $^1/_3$ und Tryptophan mit der Hälfte ihres Amino-N sich mit dem Folinschen Reagenz kuppeln. Zu diesen Substanzen tritt nach unseren sehr ausgedehnten Erfahrungen nun auch die Aminoäthylsulfonsäure, das Taurin, die Aminokomponente der Taurocholsäure hinzu. Wie die folgende Tabelle 2 beweist, verläuft die kolorimetrische Reaktion mit Taurin nicht quantitativ ab, so daß zur Berechnung des Taurins die Einführung eines Koeffizienten erforderlich wird.

Tabelle 2.

Kolorimetrische Bestimmung des Taurins. Ausgangslösung: 62,419 mg in 100 ccm Wasser (N-Gehalt in 1 ccm = 0,07 mg). Korrekturfaktor 1,5. Faktor zur Berechnung des Taurins aus dem Amino-N: 8,917.

Vorgelegte Taurinmengen in mg	Kolorimeterstand	Berechneter Amino-N in mg	Gefundener Amino-N in mg	Gefundener Amino-N in mg × Faktor 1,5	Differenz zwischen berechnetem und gefundenem N in mg	Gefundene Taurinmengen in mg	Differenz zwischen vorgelegtem und gefundenem Taurin in mg
2,4968	7,5	0,280	0,1866	0,280	—	2,4968	—
1,8726	10	0,210	0,1400	0,210	—	1,8726	—
1,2484	15	0,140	0,0933	0,140	—	1,2484	—
0,6242	30	0,070	0,0466	0,070	—	0,6242	—
0,5618	32	0,063	0,0438	0,066	+ 0,003	0,5796	+ 0,0178
0,4994	39	0,056	0,0368	0,055	— 0,001	0,4904	— 0,009
0,4369	43	0,049	0,0326	0,049	—	0,4369	—
0,3745	52,8	0,042	0,0265	0,040	— 0,002	0,3923	+ 0,0178
0,1873	95	0,021	0,0147	0,022	+ 0,001	0,1962	+ 0,0089

1) Für die Überlassung von krystallinischem reinem Taurin sind wir der Firma J. D. Riedel, Berlin-Britz zu großem Danke verpflichtet.

Die vorgelegten Taurinmengen bewegten sich zwischen 0,187 bis 2,5 mg Taurin entsprechend einem N-Gehalt von 0,021—0,28 mg. Wir haben diese Versuche absichtlich sowohl mit niedrigen wie mit höheren Taurinmengen ausgeführt, um einerseits die Proportionalität und den quantitativen Ablauf der Reaktion bei wechselnden Konzentrationen zu untersuchen und um andererseits auch ein Urteil über die erforderlichen Mengen des hinzuzufügenden Reagenz zu gewinnen. Aus den gefundenen Zahlen geht nun eindeutig hervor, daß die kolorimetrische Reaktion nach Folin nur $^2/_3$ des gesamten Taurin-N erfaßt. Es ist daher angesichts dieser Tatsache, deren Ursache vorläufig ebenso unbekannt bleibt wie der unvollständige Ablauf der Folinschen Reaktion beim Lysin, Histidin und Tryptophan, erforderlich, die erhaltenen Kolorimeterwerte mit $^3/_2 = 1,5$ als Korrekturkoeffizient zu multiplizieren, um zu exakten, den vorgelegten Taurinmengen entsprechenden Zahlen zu gelangen. Bei Berücksichtigung dieses Faktors erhält man alsdann Werte, deren Fehlergrenzen zwischen 0—0,0178 mg Taurin sich bewegen.

Daß auch der Zusatz von größeren Mengen des Folinschen Reagenz bis zu 40 mg statt der üblichen Reagenzmenge von 10—20 mg das kolorimetrische Ergebnis nicht verbessert und daß auch dementsprechend der Korrekturfaktor von 1,5 sich nicht ändert, zeigen die in Tabelle 3 zusammengefaßten Versuche.

Tabelle 3.

Ausgangslösung: 62,40 mg Taurin in 100 ccm Wasser. 1 ccm Taurinlösung = 0,07 mg N. Standardlösung: Glykokollösung nach Vorschrift: 1 ccm = 0,07 mg N. Faktor zur Berechnung des Taurins aus seinem N: 8,917.

Vorgelegte Taurinmengen in mg	Zugefügte Menge von β-naphtholchinonsulfonsaurem Natrium in mg	Kolorimeterstand	Berechneter Aminostickstoff in mg	Nachgewiesener Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg × Faktor 1,5	Wiedergefundene Taurinwerte
2,496	40	7,5	0,28	0,1837	0,28005	Entsprechend den Ausgangswerten.
2,496	20	7,5	0,28	0,1867	0,28005	
1,872	20	10	0,21	0,1400	0,21	
1,248	20	15	0,14	0,0933	0,13995	
0,624	20	30	0,07	0,04667	0,07	
2,496	10	7,5	0,28	0,1867	0,28005	
1,872	10	10	0,21	0,1400	0,21	
1,248	10	15	0,14	0,0933	0,13995	
0,624	10	30	0,07	0,0466	0,07	

Hier ergeben sich trotz der erhöhten verwendeten Reagenzmenge die gleichen Werte wie bei Verbrauch kleinerer Dosen des Folinschen Reagenz. Es reagiert somit das Taurin konstant nur mit $^2/_3$ seines Aminostickstoffs. Weiterhin geht auch aus der Tabelle 3 hervor, daß auch bei Vorgaben von 0,1867 mg nachweisbaren N die übliche Reagenzmenge (10 mg) zum quantitativen Ablauf der Reaktion ausreicht.

Es braucht wohl nicht betont zu werden, daß die erhaltenen Werte um so genauer sind, je geschulter das Auge des Untersuchenden zur Beurteilung feinster Farbenunterschiede mit wachsender Übung wird. Zu welch brauchbaren Analysenwerten die Kolorimetrie des Taurins auch beim weniger erfahrenen Untersucher führt, mag die folgende Tabelle 4 kurz demonstrieren, in welcher wir schon bei Beginn unserer kolorimetrischen Untersuchungen recht befriedigende Zahlenwerte fanden.

Tabelle 4.

Faktor zur Berechnung des Taurins aus seinem N: 8,917.

Vorgelegte Taurinmenge in mg	Kolorimeterstand	Berechneter Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg × Faktor 1,5	Differenz zwischen berechnetem und erhaltenem N in mg	Gefundene Taurinmenge in mg	Differenz zwischen vorgelegter und erhaltener Taurinmenge in mg
0,6242	30	0,07	0,0467	0,07	—	0,6242	—
0,4994	38	0,056	0,037	0,055	— 0,001	0,4904	— 0,009
0,3121	55	0,035	0,0255	0,038	+ 0,003	0,3389	+ 0,0268

Über die quantitative kolorimetrische Bestimmung von Natriumglykocholat.

Für die Brauchbarkeit der Folinschen kolorimetrischen Methode zur quantitativen Bestimmung der Gallensäuren sind naturgemäß die Ergebnisse bei den gekuppelten Gallensäuren selbst entscheidend. Wie wir bereits in früheren Mitteilungen ausgeführt haben, stehen wir hier vor ganz außerordentlichen Schwierigkeiten, da die Reindarstellung der Taurocholsäure ein noch ungelöstes Problem darstellt und die im Handel befindlichen Präparate, auch die Glykocholsäurepräparate, meist ein wechselndes Gemisch von Taurocholaten und Glykocholaten, Taurin, Glykokoll, freier Cholsäure neben Beimengungen von Lipoiden sind. Es dürfte sich verlohnen, jetzt angesichts der uns zur Verfügung stehenden quantitativen Gallensäuren-Bestimmungsmethoden die verschiedenen Fabrikpräparate einer systematischen Untersuchung auf ihren Gallensäurengehalt zu unterziehen.

Zur kolorimetrischen Analyse zogen wir verschiedene Glykocholsäurepräparate heran, die zum Teil aus dem Laboratorium von Prof. Röhmann † stammten, zum Teil von der Firma Merck bezogen waren. Den Gallensäurengehalt der Präparate bestimmten wir zunächst nach der gasometrischen Methode, wie sie früher von uns beschrieben worden ist. In den folgenden Tabellen sind die vorgelegten Gallensäurenmengen entsprechend den Ergebnissen der gasometrischen Bestimmung bereits umgerechnet. So haben wir bei einer Glykocholsäure Röhmann in 10 mg Präparat 6,312 mg Glykocholsäure gasometrisch bestimmt, d. h. das Präparat enthielt nur 63% Glykocholsäure. Ein Natriumglykocholat wies nur 58% gallensaures Salz auf, und die Mercksche Glykocholsäure (Nr. 32182) zeigte nach der gasometrischen Bestimmung nur wenig über 10% der gekuppelten Gallensäure.

Wir übergehen hier zunächst die verschiedenen Details, die bei der Kolorimetrie der nativen Gallensäuren zu berücksichtigen sind, da wir am Schluß unserer Arbeit die kolorimetrische Bestimmung der Gallensäuren in den menschlichen Körperflüssigkeiten eingehend schildern werden. Zur Orientierung über die folgenden Versuche sei daher an dieser Stelle kurz vorausgeschickt, daß die Reaktion in alkalischer Lösung angesetzt wird, daß aber für die Kolorimetrie die fast fertige Probe zum Schluß angesäuert werden muß. Hierbei fallen die nach der Hydrolyse mit Natronlauge nach Absprengung ihres Aminostickstoffes frei gewordenen Cholate aus, die nun wegen Trübung des Mediums die kolorimetrische Bestimmung beeinträchtigen. Es waren infolgedessen, da die Entfernung der Cholsäuren vor der Kolorimetrie sich als erforderlich erwies, noch folgende weitere Fragen zu beantworten:

1. Werden mit der Ausfällung der Cholate, nachdem die Kuppelung der nativen Gallensäuren durch hydrolytische Abspaltung des Aminostickstoffes gesprengt ist, Aminosäuren mitgerissen, so daß hierdurch eine Beeinträchtigung des quantitativen Ausfalls der kolorimetrischen Reaktion bewirkt wird?

2. In welcher Etappe der Analyse ist es zweckmäßig, die Cholate aus der Flüssigkeit zu entfernen?

Zur Beantwortung dieser Fragen haben wir bekannte Glykokollmengen mit größeren Mengen von Cholsäure bei alkalischer Reaktion gemischt, hierauf mit Salzsäure bis zum Ausfallen der Cholsäure angesäuert und nach Filtration die im Filtrat vorhandene Glykokollmenge kolorimetrisch bestimmt. Hierbei haben wir stets die gleichen

vorgelegten Glykokollmengen wiedergefunden, wofür die folgenden Beispiele als Beleg dienen mögen.

Tabelle 5.

Vorgelegte Glykokollmenge mit Cholsäure versetzt, nach Ansäuern abfiltriert in mg	Berechneter Aminostickstoff in mg	Kolorimeter-stand	Gefundener Aminostickstoff in mg	Gefundene Glykokollmengen in mg
0,375	0,07	20	0,07	0,375
0,267	0,05	28	0,05	0,267

Es ergibt sich somit, daß eine Säurefällung der nach der Hydrolyse der gekuppelten Gallensäuren frei gewordenen Cholate den in der Lösung vorhandenen Aminostickstoff nicht mitreißt, so daß auch nach Entfernung der Cholsäuren der quantitative Ablauf der kolorimetrischen Reaktion garantiert bleibt. Einen entsprechenden Versuch haben wir auch mit Natriumglykocholat ausgeführt, bei welchem gleichfalls nach Beendigung der Hydrolyse die abgespaltene Cholsäure durch Salzsäurezusatz zur Fällung kam und durch Filtration entfernt wurde. In diesem Falle fanden wir bei kolorimetrischer Analyse 0,08235 mg N, bei gasometrischer Bestimmung ohne Entfernung der freien Gallensäuren 0,0838 mg Amino-N der Glykocholsäure. Es ist somit mit Sicherheit nach Säureausfällung der freien Cholsäuren ein Verlust an aliphatischem Aminostickstoff nicht zu befürchten. Gestützt auf diese Befunde haben wir auch bei unseren Versuchen mit nativer Menschengalle stets nach Beendigung der Hydrolyse die zur Kolorimetrie gelangende Lösung erst durch Salzsäurefällung der frei gewordenen Cholsäuren gereinigt.

Tabelle 6.

0,5 %ige Natriumglykocholat-Lösung. Faktor zur Berechnung des Natriumglykocholats aus seinem Amino-N: 34,728.

Vorgelegtes Natriumglykocholat in mg	Berechneter Amino-stickstoff in mg	Gefundener Amino-stickstoff in mg	Differenz zwischen berechnetem und gefundenem Amino-N in mg	Gefundenes Natrium-glykocholat in mg	Differenz zwischen vorgelegtem und gefundenem Natriumglykocholat in mg
Wasserleerversuch (Kontrollversuch)	—	—	—	—	—
		Unhydrolysiert.			
2,917	—	—	—	—	—
		Hydrolysiert.			
4,667	0,134	0,126	0,008	4,967	+ 0,3
2,917	0,084	0,0838	— 0,0002	2,910	— 0,007
2,334	0,067	0,0601	— 0,0069	2,087	— 0,247
1,167	0,0336	0,0311	— 0,0025	1,077	— 0,09
0,875	0,025	0,0264	+ 0,0014	0,915	+ 0,04

Wir geben in der Tabelle 6 (S. 9) eine zusammenfassende Übersicht über die Ergebnisse der kolorimetrischen Gallensäurenbestimmung bei Verwendung von reinem Natriumglykocholat.

Es geht aus den angeführten Beispielen hervor, daß die gasometrisch und kolorimetrisch gewonnenen Zahlenwerte in Grenzen differieren, die bei gravimetrischen Methoden bereits innerhalb der unvermeidbaren Wägungsfehler liegen. Berücksichtigt man hierbei noch die dem gasometrischen Verfahren anhaftenden Fehlerquellen, die bei Verwendung reiner Aminosäuren bis zu $\pm$ 0,05 mg N nach van Slyke betragen können, so dürfte hiernach die Brauchbarkeit der kolorimetrischen Methode zum quantitativen Nachweis der nativen gekuppelten Gallensäuren beweiskräftig dargetan sein.

Über die kolorimetrische Bestimmung der Gallensäuren in der menschlichen Galle.

Jede Kolorimetrie der Gallensäure in der Galle und in anderen gefärbten Körperflüssigkeiten hat die völlige Entfernung störender Farbstoffe zur selbstverständlichen Voraussetzung. Wir sahen uns daher in die Notwendigkeit versetzt, erst systematische Untersuchungen über ein Verfahren anzustellen, das einerseits eine möglichste Elimination aller die Kolorimetrie beeinträchtigenden Fremdfarbstoffe ermöglicht, auf der anderen Seite jedes Mitreißen von Aminosäuren mit Sicherheit ausschließen läßt. Nach entsprechenden Vorversuchen haben wir ein solches Verfahren in der Behandlung des Gallenextraktes mit Tierkohle gefunden, worüber die folgenden Kontrollversuche kurz orientieren mögen.

Tabelle 7.

Ausgangslösung: Eine Glykokollösung, in der enthält: 1 ccm = 0,5349 mg Glykokoll = 0,1 mg N; etwa 50 ccm dieser Lösung werden stark mit Kohle (Carbo medicinalis »Merck«) versetzt, 3 Minuten geschüttelt und filtriert. Standard-Glykokoll: 1 ccm = 0,07 N. 20° Duboscq.

Vorgelegte Glykokollmenge in mg	Kolorimeterstand	Berechneter Aminostickstoff in mg	Gefundener Aminostickstoff in mg	Differenz zwischen berechnetem und gefundenem N in mg	Gefundenes Glykokoll in mg	Differenz zwischen vorgelegtem und gefundenem Glykokoll in mg
0,80239	9,3	0,15	0,15	—	0,80239	—
0,5349	14	0,10	0,10	—	0,5349	—
0,3744	20	0,07	0,07	—	0,3744	—
0,2140	33	0,04	0,042	+ 0,002	0,2247	+ 0,0107

Die Behandlung einer Glykokoll (bzw. Taurin) enthaltenden Flüssigkeit mit Carbo medicinalis »Merck« führt zu keiner Adsorption des Aminostickstoffs, der auch nach Filtration wieder quantitativ zurückgewonnen werden kann.

Nach Erledigung aller im vorangehenden behandelten Einzelfragen haben wir die kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung der Gallensäuren in folgender Form ausgearbeitet:

Unsere Angaben beziehen sich vorläufig noch auf menschliche Fistelgalle, die gelegentlich chirurgischer Choledochusdrainagen in der Küttnerschen Klinik gewonnen wurde. Die hier angegebenen Vorschriften sind je nach der zu untersuchenden Körperflüssigkeit und entsprechend den zu erwartenden höheren bzw. geringfügigen Gallensäurenmengen insofern zu modifizieren, als eine mehr oder minder große Ausgangsmenge des Analysenmaterials gewählt werden muß. Im Prinzip ist diese Methode auch auf das Blut anwendbar, Untersuchungen über die Verwertbarkeit der gleichen Methode zur Bestimmung der Gallensäuren im Harn sind im Gange. Im einzelnen gestaltet sich die Methode, vorläufig noch angewandt auf menschliche Galle, folgendermaßen:

I. Vorbereitung des Extraktes.

Zum Beispiel 40 ccm Galle werden mit dem dreifachen Volumen 96%igen Alkohols gefällt und über Nacht bei Zimmertemperatur extrahiert. Nach Filtration wird das muzinhaltige Präzipitat mehrfach mit heißem Alkohol nachgewaschen. Hierauf wird der alkoholische Gallenextrakt auf dem Wasserbade in der Porzellanschale verdunstet, nochmals in Alkohol aufgenommen, filtriert, erneut verdunstet und der Rückstand unter exaktem Nachwaschen der Schüssel mit Wasser auf genau 10 ccm aufgenommen. Je 5 ccm dienen zur Bestimmung der in der Galle vorhandenen freien aliphatischen Aminosäuren und des an die Gallensäuren gekuppelten, erst nach Alkalihydrolyse freiwerdenden Glykokoll- und Taurinstickstoffs.

II. Vorbereitung zur kolorimetrischen Bestimmung des freien Aminostickstoffs der menschlichen Galle.

5 ccm Extrakt (= 20 ccm Ausgangsgalle) werden im graduierten Meßzylinder durch Zugabe von 3—4 Tropfen konz. HCl (im allgemeinen ausreichend) angesäuert. Hierbei fallen die gekuppelten Gallensäuren zum Teil unter Verharzung mit einem Teil des Bili-

rubins aus, wobei sich eine weißliche, grobflockige Trübung bildet. Nach vollendeter Ansäuerung wird mit H_2O auf genau 10 ccm aufgefüllt. Hierauf Übertragung in einen kleinen Erlenmeyer-Kolben, Zusatz von etwa 1 Teelöffel Carbo medicinalis »Merck«, etwa 1 Minute schütteln und durch ein trockenes Filter filtrieren. Von dem abfließenden wasserklaren Filtrat entspricht 1 ccm = 2 ccm Galle.

III. Vorbereitung zur kolorimetrischen Bestimmung des Gesamt-Amino-N nach Hydrolyse.

5 ccm Extrakt (= 20 ccm Ausgangsgalle) werden genau abgemessen, unter Hinzufügung von 5 ccm $16^0/_0$igem NaOH 5 Stunden im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Nach dem Erkalten Überführung in einen kleinen Meßzylinder, Zugabe von etwa 1,5—1,8 ccm konz. HCl zur mäßigen Ansäuerung der zunächst stark alkalischen Lösung. Es fallen alsdann als graugrüner, grobflockiger Niederschlag ähnlich wie bei II die freien Cholsäuren aus, die gleichzeitig reichlich Farbstoff mit sich reißen. Auffüllen mit Wasser bis 20 ccm, Überführen in einen kleineren Erlenmeyer-Kolben, Zusatz von Carbo anim. »Merck«, etwa 1 Minute schütteln, durch ein trockenes Filter filtrieren. 1 ccm des abfließenden wasserklaren Filtrates entspricht 1 ccm Ausgangsgalle.

IV. Farbreaktion im hydrolysierten und unhydrolysierten Gallenfiltrat.

Standard-Glykokollösung	Unhydrolysiertes Gallenfiltrat	Hydrolysiertes Gallenfiltrat
1 ccm = 0,07 mg N	5 bzw. 10 ccm Filtrat (= 10 bzw. 20 ccm Ausgangsgalle)	0,5 ccm; 1,0 ccm; 2,0 ccm Filtrat (= 0,5—2 ccm Ausgangsgalle)
3 ccm Aq. dest.	kein Aq. dest.	2,5—1,0 ccm Wasser
1 Tropfen Phenolphthalein	1 Tropfen Phenolphthalein	1Tropfen Phenolphthalein
1 ccm $1^0/_0$iges Na_2CO_3	$1^0/_0$ige Sodalösung, evtl. in stärkerer Konzentration bis zur ungefähren Farbengleichheit mit Standard-Lösung. Evtl. rücktitrieren mit $^1/_{10}$ n HCl	
5 ccm Wasser	5 ccm Wasser	5 ccm Wasser
2 ccm $1^0/_0$iges Folinsches Reagenz	2 ccm $1^0/_0$iges Folinsches Reagenz	2 ccm $1^0/_0$iges Folinsches Reagenz

Sämtliche Mischungen werden in graduierten Kölbchen von 30 ccm angesetzt und nach gutem Durchschütteln sofort für minde-

stens 19 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln gehalten. Hiernach wird zu jedem Meßkölbchen erst 2 ccm Essigsäure-Natriumazetatlösung, darauf 2 ccm 4%iges Natriumthiosulfat hinzugefügt (nicht umgekehrt), und alsdann jede Mischung bis auf 30 ccm bis zur Marke der Kölbchen mit Wasser aufgefüllt. Die Kolorimetrie wurde im Duboscq, seltener im Pleschschen Kolorimeter innerhalb der ersten Stunde nach Beendigung der Reaktion ausgeführt, wobei der Vergleichskeil der Glykokoll-Standardlösung wie üblich auf den Skalenteil 20 des Duboscqschen Apparates eingestellt wurde.

Die Differenz zwischen den Werten des Gesamt-Aminostickstoffs und des den freien, nicht gebundenen Aminosäuren entsprechenden N ergibt, wie dies in den früheren Mitteilungen über die gasometrische Gallensäurenbestimmung im einzelnen ausgeführt worden ist, den an Gallensäuren gekuppelten Aminostickstoff des Glykokolls und des Taurins — allerdings zunächst noch mit der Einschränkung, daß die kolorimetrisch erhaltenen Zahlen des Gallensäuren-N im allgemeinen zu niedrig ausfallen, da das Taurin der Taurocholsäure (vgl. oben) nur mit $^2/_3$ seines Amino-N mit β-naphtholchinonsulfonsaurem Natrium reagiert. Um hier zu absoluten Werten des Gallensäuren-N zu gelangen, ist daher noch die Einschaltung einer quantitativen Bestimmung des an Gallensäuren gekuppelten Taurins erforderlich. Sie geschieht über den Umweg einer Bestimmung des alkohollöslichen Schwefels im alkoholischen Gallenextrakt (vgl. Rosenthal und v. Falkenhausen). Der aus dem gewogenen $BaSO_4$ bzw. titrimetrisch sich ergebende S wird auf den dem Taurin entsprechenden Aminostickstoff umgerechnet. Der so erhaltene Wert für Taurin-N muß noch durch 1,5 (den Korrekturfaktor für kolorimetrisch bestimmten Taurin-N) dividiert werden, worauf man den im kolorimetrischen Verfahren auf Taurin entfallenden Aminostickstoff erhält. Zieht man diesen Wert von dem kolorimetrisch gefundenen Gallensäuren-N ab, so entspricht die Differenz dem an Gallensäuren gebundenen Glykokoll-N. Zur Berechnung der Glykocholsäure wird entsprechend ihrem Molekulargewicht der Glykokoll-N mit 33,12 und in analoger Weise zur Berechnung der Taurocholsäure der Taurin-N mit 36,69 multipliziert.

Um die Genauigkeit des kolorimetrischen Verfahrens zu prüfen, wurde folgender Versuch (Tabelle 8) ausgeführt.

Es geht aus diesem Ergebnis hervor, daß Glykokoll, zur Menschengalle zugesetzt, befriedigend quantitativ auch im kolorimetrischen Verfahren wiedergefunden wird.

Tabelle 8.

Läßt sich bei Zusatz von Glykokoll zu Galle Glykokoll hinreichend quantitativ wiedergewinnen?

Vorgelegt: A. 1 ccm menschliche Fistelgalle.
B. 0,5 ccm menschliche Fistelgalle + 1 ccm Glykokoll-Standardlösung = 0,07 mg N.
C. 1 ccm Glykokoll-Standardlösung = 0,07 mg N.

A. In 1 ccm menschliche Galle (hydrolysiert) = 0,1128 mg N.
Also in 0,5 ccm Galle (hydrolysiert) = 0,0564 » ».
B. In 0,5 ccm menschliche Galle + Glykokoll (hydrolysiert) = 0,1228 mg N.
0,1228 mg
— 0,0564 »
0,0664 mg Glykoll-N. Differenz zwischen zugefügtem und wiedergefundenem Glykokoll-N: 0,0036 mg N.

Wir geben nun in den folgenden Tabellen 9 und 10 Beispiele für den methodischen Ablauf des zunächst für Menschengalle ausgearbeiteten Verfahrens und die damit erzielten Ergebnisse wieder.

Tabelle 9.

40 ccm menschliche Fistelgalle, gefällt mit der dreifachen Menge 96 %igen Alkohols, filtriert, eingeengt, aufgefüllt mit Wasser auf 10 ccm. 1 ccm Extrakt = 4 ccm Ausgangsgalle. Standard-Glykokollösung: 1 ccm = 0,07 mg N.

Unhydrolysiert			Hydrolysiert		
5 ccm Extrakt + etwa 4–5 Tropfen konz. HCl (bis zur Ausflockung), mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllt, mit Tierkohle geschüttelt, wasserklar filtriert. 1 ccm = 2 ccm Galle.			5 ccm Extrakt + 5 ccm 10%iges NaOH zur Hydrolyse 6 Stunden im kochenden Wasserbade. Hierzu etwa 2,5—3 ccm konz. HCl bis zur Ausflockung, mit Wasser auf 20 ccm aufgefüllt. Mit Tierkohle geschüttelt, wasserklar filtriert. 1 ccm = 1 ccm Galle.		
Vorlage	Kolorimeterstand	Entspricht freiem Amino-N in mg	Vorlage	Kolorimeterstand	Entspricht Gesamt-Amino-N in 1 ccm Ausgangsgalle in mg
5 ccm Flüssigkeit = 10 ccm Galle	7	0,2	5 ccm Galle + 5fach Reagenz	5,5[1]	0,25454 × 5 = 1,2727
			1 ccm Galle	5,5	0,25454

1) Nach Beendigung der Reaktion 5fach verdünnt.

Gesamt-Amino-N in 10 ccm Galle = 2,5454 mg
freier Amino-N » 10 » » = 0,2 »

Gallensäure-N (ohne Korrektur) = 2,3454 mg
Taurin-Amino-N: 1,5 (reduziert) = 0,2214 » vgl. S-Bestimmung

Glykokoll-Amino-N in 10 ccm Galle = 2,1240 mg
Glykocholsäure 33,12 × 2,124 = 70,347 » } in 10 ccm menschlicher Fistelgalle
Taurocholsäure 36,69 × 0,3321 = 11,185 » }
In 10 ccm Galle: Alkohollöslicher S: 0,7599 mg
Taurin-N : 0,3321 ».

Tabelle 10.

40 ccm Galle, in gleicher Weise vorbehandelt wie in Tabelle 9. 1 ccm Extrakt = 4 ccm Ausgangsgalle.

Unhydrolysiert			Hydrolysiert		
Vorlage	Kolorimeterstand	Entspricht freiem Amino-N in mg	Vorlage	Kolorimeterstand	Entspricht Gesamt-Amino-N in 1 ccm Ausgangsgalle in mg
5 ccm Flüssigkeit = 10 ccm Galle	12	0,1166	5 ccm Galle 5fach Reagens	12[1])	0,1166×5 = 0,583
			1 ccm Galle	12	0,1166

Gesamt-Amino-N in 10 ccm Galle = 1,1660 mg
freier Amino-N » 10 » » = 0,1166 »

Gallensäuren-N (ohne Korrektur) = 1,0494 mg
Taurin-Amino-N: 1,5 (reduziert) = 0,2133 » vgl. S-Bestimmung

Glykokoll-Amino-N in 10 ccm Galle = 0,8361 mg
Glykocholsäure 33,12 × 0,8361 = 27,692 » } in 10 ccm menschlicher Fistelgalle
Taurocholsäure 36,69 × 0,2133 = 7,826 » }
In 10 ccm Galle: Alkohollöslicher S: 0,732 »
Taurin-N : 0,3201 ».

Die hier wiedergegebenen Beispiele demonstrieren die klinische Brauchbarkeit der kolorimetrischen Methode zur quantitativen Bestimmung der Gallensäuren in der menschlichen Galle. In späteren Mitteilungen wird weiter gezeigt werden, daß wir bei Menschen mit Gallenfisteln mit sehr bemerkenswerten Schwankungen der Gallensäurenausscheidung zu rechnen haben und daß die Zusammensetzung der Fistelgalle hinsichtlich Taurocholsäure und Glykocholsäure besonders in den ersten Tagen der Choledochusdrainage sich wesentlich von der Zusammensetzung der Galle in den späteren Stadien der Gallendrainage unterscheiden kann. Hier ergeben sich gewisse

1) Nach Beendigung der Reaktion 5fach verdünnt.

Einblicke in die Faktoren, welche die Gallensäurenbildung beeinflussen, worüber später ausführlich berichtet werden wird.

Weitere Feststellungen haben uns inzwischen gezeigt, daß die hier geschilderte kolorimetrische Methode der Gallensäurenbestimmung mit gewissen Modifikationen auch für den quantitativen Nachweis und die Differenzierung der Gallensäuren im Blut nutzbar gemacht werden kann. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung sind seit längerer Zeit im Gange.

Nachtrag nach Abschluß der Korrektur.

Inzwischen ist eine Arbeit von Frey aus dem Wielandschen Institut erschienen, welcher aus der Hemmung der Desoxycholathämolyse durch Serum indirekt den Gallensäurengehalt im Blut zu erschließen versucht (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 40).

Literatur.

Folin, Journ. of biological chemistry 1922, Bd. 51, S. 377. — Foster und Hooper, Journ. of biol. chem. 1919, Bd. 38, S. 354. — Liebesny, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 105, Heft 1/3, S. 43. — Rosenthal und v. Falkenhausen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 98, Heft 5/6, S. 321; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 24, S. 1111; Ebenda 1923, III. Mitteilung, Nr. 32, S. 1487.

II.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.

Über die Wirkung von Alkalisalzen im Hinblick auf die Auslösung tetanischer Symptome beim gesunden erwachsenen Individuum.

Von

Dr. **Martin Nothmann** und Dr. **Arthur Wagner.**

(Eingegangen am 1. IX. 1923.)

Die Anschauungen über die Beziehungen der Ionen der Gewebs- oder Nährflüssigkeit zur Nerven- und Muskelerregbarkeit nehmen ihren Ausgangspunkt von den Untersuchungen Jacques Loebs (16) über physiologische Ionenwirkungen. Jacques Loeb fand, daß in »physiologisch äquilibrierten Salzlösungen«, d. h. in Lösungen, welche die Kationen in den physiologischen Mengenverhältnissen, wie sie im Blute vorkommen, enthalten, eine Vergrößerung des Quotienten $\frac{\text{Na}}{\text{Ca}}$ zu einer Erhöhung, eine Verkleinerung des Quotienten zu einer Verminderung der Erregbarkeit der Zellen führt. Man kann also durch eine Anderung des Mengenverhältnisses von Erdalkali- und Alkaliionen in der Umspülungsflüssigkeit auf die Zellen erregbarkeitssteigernd oder erregbarkeitshemmend wirken, je nachdem in der Lösung Na- bzw. K- oder Ca-Ionen überwiegen.

Aus kolloid-chemischen Untersuchungen schließt Höber (13), daß die Nervenerregbarkeit an den Quellungszustand bestimmter Erregungskolloide gebunden ist. Der Quellungszustand wird durch Ionenverschiebungen modifiziert, und aus diesen Änderungen resultiert eine gesteigerte bzw. herabgesetzte Erregbarkeit.

Freudenberg und György (6) nahmen ganz allgemein an, daß die Nervenerregbarkeit durch ein Gleichgewicht bestimmt wird, welches zwischen den Ca-Ionen des Serums und dem in den nervösen Gewebselementen gebundenen Calcium besteht. Durch die Verminderung des ionisierten Ca — denn nur das ionisierte Ca ist von Bedeutung für den nervösen Einfluß auf die lebende Zelle — würde die Nerven-

erregbarkeit erhöht und damit die Möglichkeit tetanischer Krämpfe gegeben. Bei Untersuchungen über die experimentelle Spasmophilie haben Frank, Stern und Nothmann (5) darauf hingewiesen, daß die Fixation des Guanidins an die lebende Substanz irgend etwas mit der Lockerung der Ca-Bindung und seiner Verdrängung aus den Plasmakolloiden zu tun haben dürfte.

Die Menge des ionalen Ca ist nicht abhängig vom Gesamtgehalte des Organismus an Ca, sondern ist, nach Rona und Takahashi (24), durch die Gleichung $Ca = k \cdot \frac{H}{HCO_3}$ gegeben, wird also bei gleichbleibender Wasserstoffionenkonzentration von der Veränderung der Bikarbonatkonzentration bestimmt. Freudenberg und György (6, 9) haben diese Gleichung durch Einführung der Phosphationen erweitert, da sie, wie eine Anzahl anderer Autoren, den Phosphaten bei der Pathogenese der Tetanie eine spezifische Rolle zuschreiben. Die Gleichung stellt sich nach ihnen jetzt in der Form dar:

$$Ca = k \cdot \frac{H}{HCO_3 \cdot HPO_4} \quad \text{oder} \quad \frac{Ca \cdot HCO_3 \cdot HPO_4}{H} = k.$$

Die Menge des ionisierten Ca vermindert sich nach dieser Formel entweder, wenn die Wasserstoffionenkonzentration abnimmt oder aber wenn die Bikarbonat- oder Phosphationen sich vermehren.

Es lag nun nahe, den Beziehungen nachzugehen, die zwischen der Tetanie, deren hervorragendste Symptome ja zweifellos auf eine Übererregbarkeit des Nervensystems zurückzuführen sind, und den Veränderungen des Kaliums und Natriums bzw. des Calciums im Blute bestehen.

Alle Formen der bisher erzeugten experimentellen Tetanien sind in die oben angegebene Gleichung mit eingeschlossen. Die Tetanie nach experimenteller Parathyreoprivie geht nach MacCallum (18) mit Verminderung des Ca-Gehaltes im Blute und nach Greenwald (8) und seinen Mitarbeitern mit einer Vermehrung der Phosphationen einher. Ob auch die Guanidintetanie Änderungen im Ca-Gehalt des Blutes zeigt, ist nach den vorläufigen Untersuchungen noch strittig. Es wäre aber möglich, daß trotz gleichbleibenden Gesamtkalkgehaltes des Blutes eine Verminderung des ionalen Ca eintritt. Sichergestellt ist nach den Arbeiten von Nelken (21) und von György und Vollmer (9) eine Vermehrung der Phosphationen.

Bei der von Grant und Goldmann (7) entdeckten Hyperventilationstetanie wird durch oberflächliche Inspiration und forcierte Exspiration die Kohlensäure in verstärktem Maße aus dem Blute ent-

fernt, während die Bikarbonatkonzentration verhältnismäßig steigt. Freudenberg und György, welche die Experimente von Grant und Goldmann in Deutschland bekannt gemacht haben, gaben zugleich die Erklärung, daß nach der Formel von Rona und Takahashi die Menge des ionisierten Ca infolge Verringerung des Zählerwertes abnehmen müsse. Der Organismus versucht zwar auf jede Weise, der aktuellen Alkalose des Blutes entgegenzuarbeiten. Doch wird tatsächlich im Verlauf der Hyperventilation die Reaktion des Blutes leicht nach der alkalotischen Seite verschoben bis zu einer $p_H = 7{,}8$. Dadurch muß es zu einer Entionisierung des Ca kommen.

Aus dieser kurzen Übersicht geht hervor, daß die bisher bekannten Formen von experimenteller Tetanie offenbar mit einer Ca-Verminderung und Phosphatvermehrung im Blute einhergehen. Andererseits wird die tetanische Erregbarkeit, wie seit längerer Zeit bekannt ist, durch intravenöse Ca-Injektionen außerordentlich schnell herabgesetzt, und auch beim gesunden Individuum vermindern 20 ccm einer 10—20%igen $CaCl_2$-Lösung, intravenös injiziert, die normale elektrische Erregbarkeit ganz bedeutend (22).

Während nun die Ca-Salze im allgemeinen die elektrische Erregbarkeit herabsetzen, ist mehrfach schon behauptet worden, daß es andere Salze gibt, welche umgekehrt Übererregbarkeit hervorrufen. Die Untersuchungen über die Beziehungen der Salze von Kalium und Natrium zur Spasmophilie basieren auf der Vermutung Finkelsteins (3), daß in der Molke gelöste Körper in irgendwelcher Weise an der tetanischen Wirkung der Kuhmilch beteiligt sein müssen. Die Zahl der Autoren, die diese Anschauung Finkelsteins zu begründen versucht haben, ist gering. Zybell (28) stellte an Spasmophilen nach Verfütterung von 3—5 g Kaliumazetat eine Verstärkung der Tetaniesymptome fest, ebenso Lust (17) nach Darreichung von Kaliumchlorid. Erst Jeppson (14) hat in einer eingehenden Studie die Bedeutung insbesondere der Alkaliphosphate für die Tetanie der kleinen Kinder an spasmophilen und gesunden Säuglingen, sowie im Tierexperiment zu klären versucht. Die Rolle, welche die Phosphationen der Milch als auslösende Faktoren der Spasmophilie spielen, ist nach Jeppsons Ansicht eine viel größere als die Wirkung der Kationen. Etwa gleichzeitig mit Jeppson glaubten Larsson und Wernstedt (15) feststellen zu können, daß die Kalisalze krampferregend wirken, während Wetzel (26) den Einfluß der Kaliumionen ablehnt, da er nach Verfütterung von 1—3 g Kaliumchlorid an spasmophilen und gesunden Säuglingen keinen erregbarkeitssteigernden Einfluß gefunden hat.

Wir haben diesen Weg, tetanische Symptome hervorzurufen, ausgehend von den Untersuchungen Jeppsons in der letzten Zeit eingehend studiert, und wir haben die Wirkung der Alkalikationen beim gesunden erwachsenen Individuum im Hinblick auf die Auslösung tetanischer Symptome, insbesondere auf die elektrische Erregbarkeit einer Untersuchung unterzogen.

Um den Erfolg der verabreichten Stoffe zu beurteilen, achteten wir insbesondere auf die Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit und auf das Erscheinen des Chvostekschen und Trousseauschen Zeichens. Wir sprechen von charakteristischer Übererregbarkeit nur dann, wenn entweder die vorher nicht auszulösende K.Oe.Z. bei relativ niedrigen Werten, d. h. unter 5,0 M.A. auftritt, oder wenn bei erheblicher Steigerung der elektrischen Erregbarkeit die A.Oe.Z. vor die A.S.Z. tritt.

Bei unseren Untersuchungen haben wir Lösungen anorganischer und organischer Natrium- und Kaliumsalze in saurer, alkalischer und neutraler Reaktion verwendet und verabreichten zunächst per os Gaben von 20—30 g entweder auf einmal oder in kurzen Abschnitten in Portionen von 10—20 g. Von Kaliumsalzen kamen zur Anwendung das saure Monokaliumphosphat wie das alkalische Dikaliumphosphat und das Kaliumbikarbonat, das neutrale Kaliumchlorid und das organische Kaliumazetat. Einige Versuchsprotokolle mögen die Wirkungen illustrieren:

Protokoll 1.

Dr. W., 24 Jahre alt.

	27. II. 1922						Bemerkungen
	$9^h 45'$	$9^h 50'$	$10^h 15'$	$10^h 45'$	$12^h 25'$	$1^h 30'$	
K.S.Z.	1,0	20 g K_2HPO_4	0,8	0,8	0,2	0,4	$10^h 45'$ Chvostek I, II, III beiderseits +; Schulze+; Trousseau angedeutet.
A.S.Z.	2,2		2,2	1,8	0,8	1,0	
A.Oe.Z.	2,6		2,6	1,6	0,4	0,8	
K.Oe.Z.	—		3,6	2,6	1,6	1,8	

Protokoll 2.

E. G., 29 Jahre alt.

	13. I. 1922					Bemerkungen
	$10^h 30'$	$11^h 00'$	$12^h 30'$	$2^h 15'$	$4^h 30'$	
K.S.Z.	0,6	10 g K_2HPO_4	0,4	0,4	0,4	$12^h 30'$ Chvostek II und III beiderseits +.
A.S.Z.	1,0		1,2	0,7	0,7	
A.Oe.Z.	1,8		1,0	1,0	1,0	
K.Oe.Z.	—		1,8	1,0	1,8	

Protokoll 3.

H. G., 17 Jahre alt.

	6. XII. 1921					7. XII. 1921	Bemerkungen
	$11^h 00'$	$11^h 15'$	$12^h 15'$	$1^h 30'$	$3^h 45'$	$1^h 00'$	
K.S.Z.	1,4	10 g K_2HPO_4	1,2	1,0	1,6	1,5	$1^h 30'$ Chvostek I, II, III beiderseits +.
A.S.Z.	2,2		1,8	1,1	2,4	2,1	
A.Oe.Z.	2,8		1,8	1,6	3,0	2,8	
K.Oe.Z.	—		—	3,0	—	—	

Protokoll 7.

Dr. W., 24 Jahre alt.

	2. III. 1922				Bemerkungen
	$10^h 15'$	$10^h 30'$	$11^h 45'$	$1^h 30'$	
K.S.Z.	0,7	20 g KH_2PO_4	0,4	0,5	$11^h 45'$ Chvostek III rechts +, links I, II, III +; Schulze —; Trousseau —.
A.S.Z.	2,0		1,8	1,7	
A.Oe.Z.	2,4		1,4	1,4	
K.Oe.Z.	—		4,0	3,4	

Protokoll 10.

E. V., 15 Jahre alt.

	3. III. 1922				Bemerkungen
	$11^h 00'$	$11^h 25'$	$12^h 00'$	$1^h 00'$	
K.S.Z.	0,8	10 g KH_2PO_4	0,5	0,5	$12^h 00'$ Chvostek III beiderseits +.
A.S.Z.	1,2		1,2	1,0	
A.Oe.Z.	2,5		1,3	1,6	
K.Oe.Z.	—		3,0	2,4	

Protokoll 13.

M. J., 22 Jahre alt.

	9. XII. 1921						Bemerkungen
	$9^h 30'$	$10^h 30'$	$12^h 30'$	$1^h 00'$	$2^h 00'$	$4^h 30'$	
K.S.Z.	0,8	10 g $KHCO_3$	0,8	10 g $KHCO_3$	0,3	0,4	$2^h 00'$ Chvostek I beiderseits +.
A.S.Z.	1,7		1,2		0,6	1,2	
A.Oe.Z.	—		5,0		4,0	1,0	
K.Oe.Z.	—		—		4,0	—	

Protokoll 19.

P. Sch., 33 Jahre alt.

	3. II. 1922.						6. II. 1922	Bemerkungen
	$11^h 00'$	$11^h 15'$	$12^h 45'$	$12^h 50'$	$3^h 00'$	$5^h 30'$	$11^h 00'$	
K.S.Z.	1,0	5 g KCl	1,0	5 g KCl	0,6	0,6	0,7	$3^h 00'$ Chvostek rechts I und III +. links I, II, III +.
A.S.Z.	1,6		1,4		1,0	1,0	1,0	
A.Oe.Z.	2,5		2,5		1,8	2,2	2,0	
K.Oe.Z.	—		—		2,2	3,8	—	

Protokoll 22.

P. Sch., 33 Jahre alt.

	2. II. 1922						3. II. 1922	Bemerkungen
	$10^h 00'$	$11^h 00'$	$12^h 15'$	$1^h 00'$	$2^h 30'$	$6^h 00'$	$11^h 00'$	
K.S.Z.	0,9	10 g CH_3COOK	0,8	10 g CH_3COOK	0,6	0,6	1,0	$2^h 30'$ Chvostek rechts II +, links I und III +.
A.S.Z.	1,6		1,6		1,4	1,6	1,6	
A.Oe.Z.	2,1		2,1		0,9	1,0	2,5	
K.Oe.Z.	—		—		2,4	3,0	—	

Sämtliche Kalisalze wurden, wie aus den Protokollen hervorgeht, wirksam gefunden. Es gelang, regelmäßig mit ihnen ein ausgeprägtes Mann-Erbsches Phänomen, oft das Chvosteksche Zeichen und in einzelnen Fällen das Trousseausche Zeichen hervorzurufen. Jedoch sind nicht alle Kalisalze von gleicher Wirkung. Am stärksten ist der Einfluß des alkalischen K_2HPO_4, wie sich bei dem Vergleich der Protokolle 1 und 7 zeigt. In beiden Fällen wird die elektrische Erregbarkeit bedeutend gesteigert, die K.Oe.Z. ist bei niedrigen Werten auszulösen, und die A.Oe.Z. tritt vor die A.S.Z. Die Veränderungen sind aber bei Anwendung des alkalischen Salzes viel exzessiver. Gleichzeitig ist nach Verabreichung von K_2HPO_4 das Fazialisphänomen auslösbar, wenn man mit dem Finger an der Wange streicht, eine besonders starke Ausprägung des Zeichens, auf die Schulze die Aufmerksamkeit gelenkt hat, und das Trousseausche Phänomen ist angedeutet, während das saure KH_2PO_4 nur links Chvostek I hervorruft und das Trousseausche Zeichen gar nicht auslösbar wird. Die erregbarkeitssteigernde Wirkung des $KHCO_3$ entspricht ungefähr der des sauren Kaliumphosphates. KCl verursachte ebenfalls eine gesteigerte Erregbarkeit, die aber nicht so erheblich war wie die der anderen Kalisalze, ebenso geht aus den Versuchen hervor, daß dem essigsauren Kalium eine deutliche erregbarkeitssteigernde Wirkung zukommt.

Die Wirkung der Natriumsalze soll durch die folgenden Protokolle wiedergegeben werden.

Protokoll 25.

J. R., 18 Jahre alt.

	13. VI. 1922			
	$11^h 30'$	$12^h 15'$	$1^h 15'$	$5^h 00'$
K.S.Z.	0,8	20 g Na_2HPO_4	0,5	0,9
A.S.Z.	0,9		0,8	1,0
A.Oe.Z.	2,0		1,6	2,0
K.Oe.Z.	—		4,0	—

Protokoll 30.

R. Sch., 31 Jahre alt.

	27. II. 1922					
	$11^h 00'$	$11^h 05'$	$12^h 15'$	$12^h 30'$	$12^h 45'$	$3^h 00'$
K.S.Z.	1,3	10 g NaH_2PO_4	1,0	10 g NaH_2PO_4	1,0	1,0
A.S.Z.	1,8		1,8		1,6	1,6
A.Oe.Z.	2,8		2,8		2,8	2,7
K.Oe.Z.	—		—		—	—

Protokoll 34.

E. M., 22 Jahre alt.

	21. I. 1922			22. I. 1922		23. I. 1922		24. I. bis
	$10^h 45'$	$11^h 00'$	$12^h 00'$	$10^h 50'$	$11^h 30'$	$11^h 00'$	$11^h 50'$	31. I. 1922
K.S.Z.	0,4	20 g $NaHCO_3$	0,3	20 g $NaHCO_3$	0,4	20 g $NaHCO_3$	0,4	täglich 20 g $NaHCO_3$
A.S.Z.	1,6		1,6		1,6		1,4	
A.Oe.Z.	2,6		2,2		2,4		1,8	
K.Oe.Z.	—		—		—		—	

	31. I. 1922 $12^h 00'$	2. II. 1922 $10^h 50'$	3. II. bis 8. II. 1922	8. II. 1922 $11^h 30'$
K.S.Z.	0,4	0,5	täglich 20 g $NaHCO_3$	0,5
A.S.Z.	1,2	1,5		1,2
A.Oe.Z.	1,2	2,6		2,2
K.Oe.Z.	4,6	—		4,6

Protokoll 37.

A. R., 37 Jahre alt.

	4. III. 1922				
	$10^h 00'$	$10^h 30'$	$11^h 45'$	$12^h 45'$	$4^h 00'$
K.S.Z.	1,1	20 g CH_3COOK	1,0	1,0	1,0
A.S.Z.	2,0		1,8	1,8	1,8
A.Oe.Z.	—		—	4,2	4,8
K.Oe.Z.	—		—	—	—

Protokoll 39.

K. J., 56 Jahre alt.

	13. VI. 1923				
	$9^h 45'$	$10^h 00'$	$11^h 30'$	$1^h 00'$	$5^h 00'$
K.S.Z.	0,6	20 g $(NH_4)H_2PO_4$	0,8	1,2	1,4
A.S.Z.	1,6		2,4	2,4	2,8
A.Oe.Z.	1,7		4,2	4,2	4,4
K.Oe.Z.	—		—	—	—

Die Natriumsalze wirken im ganzen schwächer als die Kaliumsalze. Auch hier ist der stärkste Effekt mit dem alkalischen Binatriumphosphat zu erzielen. Das saure Mononatriumphosphat ist unwirksam, das neutrale NaCl ebenfalls, Natriumazetat und Natriumbikarbonat erzeugen, in sehr großen Mengen verabreicht, eine elektrische Übererregbarkeit mäßigen Grades.

Das saure Ammoniumphosphat haben wir in Übereinstimmung mit Porges und Adlersberg (23), die es zur Bekämpfung der Tetanie empfehlen, sogar erregbarkeitsherabsetzend gefunden (Protokoll 39).

Bei Beurteilung der Frage, welche in den Salzen gegebenen Komponenten ihre tetanigene Wirkung bedingen können, sind drei Faktoren zu berücksichtigen:

1. Das Kation,
2. Die Reaktion der Lösung und
3. Das Anion.

Was das Kation betrifft, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das Kaliumion bei der Entstehung der charakteristischen Übererregbarkeit von Einfluß sein muß. Alle geprüften Kalisalze, sowohl die alkalischen als auch die sauren und das neutral reagierende KCl verursachen eine kräftige Steigerung der galvanischen und mechanischen Erregbarkeit, die allerdings verschieden war je nach dem Anion, mit dem das Kalium verbunden war, und der Reaktion der Salzlösung. Aus der Wirkung sämtlicher Kalisalze müssen wir daher schließen, daß das Kaliumion einen spezifischen tetanieerzeugenden Effekt hat. Dieser Anteil ist viel größer, als er ihm bisher insbesondere von Jeppson zugewiesen worden ist.

Ob auch die Natriumionen eine spezifische Wirkung haben, muß dahingestellt bleiben, jedenfalls ist aus unseren Versuchen kein zwingender Schluß in dieser Richtung zu ziehen. Das saure Natriumphosphat war unwirksam, ebenso das neutrale Kochsalz; geringe Übererregbarkeit verursachte das Natriumbikarbonat und das Natriumazetat, deutlich erregbarkeitssteigernd — allerdings erheblich schwächer als das entsprechende Kaliumsalz — wirkte das alkalische Natriumphosphat. Demnach könnte die Wirkung der Natriumsalze aus dem alkalischen Charakter und der Art des Anions erklärt werden.

Eindeutig sind die Ergebnisse unserer Versuchsreihe in bezug auf den Einfluß der alkalischen bzw. sauren Reaktion der zur Anwendung gekommenen Salze. Sämtliche alkalisch reagierenden Salze zeigten eine erregbarkeitssteigernde Wirkung, sowohl die Kalium- wie auch die Natriumsalze. Die saure Reaktion der Lösung übte hingegen einen paralysierenden Einfluß auf die Erregbarkeitssteigerung

aus. Dies trat, wie bereits ausgeführt, beim Vergleich der Wirkung des alkalischen K_2HPO_4 und des sauren KH_2PO_4 besonders hervor. Von den Natriumsalzen sind nur die alkalisch reagierenden wirksam. Eine deutliche Steigerung gibt Na_2HPO_4, während das saure NaH_2PO_4, selbst in großen Dosen verabreicht, keinen Einfluß auf die elektrische Erregbarkeit ausübt. Das alkalische Natrium bicarbonicum erzeugt in großen Mengen genossen, eine Übererregbarkeit mäßigen Grades, das Natrium aceticum, das wie alle organischen Salze zu Natrium bicarbonicum verbrannt wird, hat den nämlichen Effekt. Das saure Ammoniumphosphat wirkt sogar erregbarkeitsherabsetzend.

Es verursachen demnach allein die alkalisch reagierenden Salzlösungen eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit. Nur das Kaliumbiphosphat steigert die elektrische Erregbarkeit, offenbar weil die Wirkung des Kaliumions den erregbarkeitshemmenden Einfluß der sauren Komponente des Salzes paralysiert. Die wirksamen Salze scheinen demnach die Reaktion des Serums nach der alkalischen Richtung zu verschieben, d. h. eine Alkalose zu verursachen.

Die Anschauung, daß durch eine aktuelle Alkalose des Blutes, d. h. durch eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration ein der Tetanie gleichendes Krankheitsbild hervorgerufen werden kann, hat sich fast ausnahmslos durchgesetzt: Die Behauptung, daß eine Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes den Verlauf der Tetanie und den Ausbruch der Erscheinungen beeinflußt, haben Wilson, Stearns und Janney (27) aufgestellt. Die Autoren sahen bei parathyreopriven Hunden nach $NaHCO_3$-Zufuhr eine auffallende Verschlechterung des Krankheitsbildes, während die Behandlung mit Säuren eine Besserung des Zustandes herbeiführte. Howland und Marriot (12) lösten bei Kindern mit latenter Spasmophilie durch Alkalizufuhr schwere tetanische Krämpfe aus. Bei der zuerst von Kußmaul beobachteten und von MacCallum (19) durch Pylorusresektion bzw. -abbindung am Hunde erzeugten Tetania gastrica hat der durch starkes und wiederholtes Erbrechen verursachte Säureverlust eine Verschiebung des Blutes nach der alkalotischen Seite zur Folge. Hastings und Murray und Murray jun. (11) gelang dabei der direkte Nachweis einer verminderten Wasserstoffionenkonzentration im Blute.

Die Reaktionsänderung des Blutes als Ursache für die Tetanie kommt am klarsten bei der bereits erwähnten Dekarbonisationstetanie bzw. Hyperventilationstetanie zum Ausdruck. Durch länger anhaltende oberflächliche Inspiration bei forcierter Exspiration wird die Kohlensäure in verstärktem Maße aus dem Blute entfernt, die Kohlensäure-

spannung des Blutes wird soweit herabgedrückt, daß der Körper das CO_2-Defizit nicht mehr kompensieren kann: Es kommt zu einer echten Alkalosis.

Trotzdem bei der klinischen Tetanie bisher keine manifeste Alkalose hat nachgewiesen werden können, gelingt es doch, durch Säurezufuhr einen günstigen Einfluß auf das Krankheitsbild, besonders der Spasmophilie zu erzielen. Freudenberg und György beschreiben den günstigen Einfluß des Salmiak, Scheer (25) verabreichte Salzsäure, Porges sah nach Darreichung des sauren Ammoniumphosphates Besserung der tetanischen Symptome auftreten.

Bei Beurteilung der Frage, ob die Wirkung der Reaktion einer Salzlösung auf die Erregbarkeit der Nerven von Einfluß ist, und darüber hinausgehend, ob durch aktuelle Alkalose ein der Tetanie ähnliches Krankheitsbild hervorgerufen werden kann, kommen einige Autoren zu einem Resultat, das mit den bisher zitierten Ergebnissen und auch mit unseren eigenen Untersuchungen nur schwer in Einklang zu bringen ist. Morel (20) will mit Hilfe von Soda das Leben parathyreoidektomierter Tiere verlängert haben und vermutet, mittels dieser Therapie eine vermeintliche Azidose bekämpft zu haben. Elias (1) hat nach Anwendung großer Säuremengen insbesondere von HCl, H_2SO_4 und H_3PO_4 eine erhöhte elektrische Erregbarkeit beobachtet. Es handelt sich jedoch hierbei um Dosen, die so schwere Vergiftungen hervorrufen, daß diese Experimente im Rahmen unserer Untersuchungen wohl kaum heranzuziehen sind. Gemeinsam mit Kornfeld (2) erhielt Elias zwar mit beträchtlichen HCl-Mengen keine Änderung im klinischen Bilde Tetaniekranker; Alkalizufuhr verursachte jedoch keine Verschlechterung, von intravenösen Sodainfusionen wurde sogar gelegentlich eine günstige Wirkung gesehen. H_3PO_4 hatte augenscheinlich einen schädlichen Effekt auf den tetanischen Zustand, ebenso wirkten kleine Mengen des sauren Natriumphosphates erregbarkeitssteigernd, sowohl im Tierexperiment wie auch beim tetaniekranken Menschen, das alkalische Natriumphosphat wirkte in demselben Sinne, nur bedeutend schwächer. Elias und Kornfeld haben dann noch die CO_2-Bindungskurve des Tetanieblutes studiert und dabei keine Abweichung vom Normalen feststellen können. Diese Autoren sprechen sich daher gegen die Annahme einer Störung im Säure-Basengleichgewicht als wesentlichem Faktor beim Zustandekommen des Tetaniesyndroms aus. Es kann Elias und Kornfeld ohne weiteres zugegeben werden, daß die H-Ionenkonzentration des Blutes bei der menschlichen Tetanie nicht verändert ist, daß die menschliche Tetanie also keine Alkalose ist. Es muß aber daran

festgehalten werden — und dafür sprechen neben den Ergebnissen dieser Versuchsreihe auch experimentelle Untersuchungen von Nothmann und Guttmann (4), die in einer folgenden Arbeit veröffentlicht werden sollen —, daß durch Zufuhr alkalischer Salzlösungen ein Symptomenkomplex hervorgerufen werden kann, das die charakteristischen Zeichen der Tetanie hat, und daß bei Säurezufuhr eine Besserung dieses Bildes eintritt.

Was schließlich noch die Anionen betrifft, so haben sie zweifellos — darin stimmen wir mit Jeppson durchaus überein — an der Erzeugung von Übererregbarkeit einen bemerkenswerten Anteil, und zwar scheint dem Phosphation die stärkste Wirkung zuzufallen, eine geringere dem Karbonation. Daß die Wirkung der Anionen vielleicht nur eine indirekte ist, wird in der Arbeit von Nothmann und Guttmann erörtert werden.

Dementsprechend erweist sich auch im Sinne unserer Analyse als die bei weitem wirksamste Substanz das alkalisch reagierende K_2HPO_4.

Literatur.

1. Elias, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1919, Bd. 7. — 2. Elias und Kornfeld, Wiener Arch. f. innere Med. 1922, Bd. 4. — 3. Finkelstein, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, Berlin 1911. — 4. Frank, Nothmann und Guttmann, Klinische Wochenschrift 1923, Nr. 9 und Nothmann und Guttmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1924, Bd. 101, S. 28. — 5. Frank, Stern und Nothmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 24. — 6. Freudenberg und György, Jahrb. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 95. Biochem. Zeitschrift 1920, Nr. 110, 115, 118, 124; 1921, Nr. 121; 1922, Nr. 129. Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 4. — 7. Grant und Goldmann, Amer. Journ. of physiol. 1920, Bd. 52. — 8. Greenwald, Journ. of biol. chem. 1913, Nr. 14; 1915, Nr. 21; 1916, Nr. 25. — 9. György, Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1922, Bd. 99. — 10. György und Vollmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1922, Bd. 95. — 11. Hastings und Murray und Murray jun., Journ. of biol. chem. 1921, Nr. 46. — 12. Howland und Marriot, Quarterly Journ. of Med. 1917, Bd. 2, Nr. 18. — 13. Höber, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe, Berlin 1906. — 14. Jeppson, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 28. — 15. Larsson und Wernstedt, Ebenda 1918, Bd. 18. — 16. Jacques Loeb, Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 2. — 17. Lust, Deutsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1087 und Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1482. — 18. MacCallum und Voegtlin, Journ. of exp. Med. 1919, Bd. 2. — 19. MacCallum und Mitarbeiter, Bull. John Hopkins Hosp. 1909, zit. nach Biedl, Innere Sekretion, Berlin 1922, Bd. 1, S. 274. — 20. Morel, zit. nach Elias und Kornfeld, Wiener Arch. f. innere Med. 1922, Bd. 4. — 21. Nelken, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. — 22. Nothmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1921, Bd. 91. — 23. Porges und Adlersberg, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 25. — 24. Rona und Takahashi, Biochem. Zeitschrift 1913, Nr. 49. — 25. Scheer, Jahrb. f. Kinderheilk. 1922, Bd. 32. — 26. Wetzel, Zeitschrift f. Kinderheilk. 1922, Bd. 32. — 27. Wilson, Stearns und Janney, Journ. of biol. chem. 1915, Bd. 21. — 28. Zybell, Jahrb. f. Kinderheilkunde 1913, Bd. 78.

III.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.

Über die Wirkung der Anionen insbesondere des Phosphations auf die elektrische Erregbarkeit.

Von

Dr. **Martin Nothmann** und Dr. **Erich Guttmann.**

(Eingegangen am 10. X. 1923.)

Nothmann und Wagner (12) haben in ihren Untersuchungen über die Wirkung von Alkalisalzen im Hinblick auf die Auslösung tetanischer Symptome beim gesunden erwachsenen Individuum darauf hingewiesen, daß bei der Beurteilung der Frage, welche in den Salzen gegebenen Komponenten ihre tetanische Wirkung bedingen können, das Kation, die Reaktion der Lösung und das Anion zu berücksichtigen sind. Unter den Kationen war dem Kaliumion bei der Entstehung der elektrischen Übererregbarkeit eine hervorragende Rolle zugewiesen worden. Was die Reaktion der Lösung anbetrifft, so ist gezeigt worden, daß sämtliche alkalisch reagierenden Salze eine erregbarkeitssteigernde Wirkung ausüben; die saure Reaktion hingegen hatte einen hemmenden Einfluß auf die Erregbarkeitssteigerung. Auch die Anionen scheinen nach den Untersuchungen von Nothmann und Wagner an der Erzeugung von elektrischer Übererregbarkeit einen bemerkenswerten Anteil zu haben, und zwar kommt dem Phosphation offenbar die stärkste Wirkung zu, eine geringere dem Karbonation. Aufgabe dieser Untersuchungsreihe soll es sein, die Bedeutung der Anionen insbesondere die des Phosphations genauer zu umschreiben.

Als erster hat wohl Greenwald (6) darauf hingewiesen, daß die Tetania parathyreopriva mit einer Vermehrung der Phosphate im Blute einhergeht. Seine Untersuchungen wurden von Hastings und Murray und Murray jun. (9) bestätigt. Nach Elias und Spiegel (4) beruht diese Vermehrung nicht etwa auf gesteigerter Muskeltätigkeit im tetanischen Anfall,

sondern die beiden Autoren fanden die Phosphatvermehrung bereits zu einer Zeit, wo noch keine Tetaniesymptome zu beobachten waren. Bei der Guanidintetanie fand Watanabe (18) eine bedeutende Vermehrung der anorganischen Phosphate im Serum, Nelken (11) bei der Guanidintetanie der Kaninchen im Gesamtblut und im Serum, und György und Vollmer (7) wiesen hierbei neben einer Ca-Verminderung eine P-Vermehrung nach. Jeppson (10) hat in einer eingehenden Studie die Bedeutung insbesondere der Alkaliphosphate für die Tetanie der kleinen Kinder an spasmophilen und gesunden Säuglingen sowie im Tierexperiment zu klären versucht. Die Rolle, welche die Phosphationen der Milch als auslösende Faktoren der Spasmophilie spielen, ist nach Jeppsons Ansicht eine überragende und eine viel größere als sie den Kationen zukommt.

Bei unseren eigenen Untersuchungen über die Einwirkung der Phosphationen auf die elektrische Erregbarkeit des normalen erwachsenen Individuums stellten wir uns zunächst eine Phosphatmischung mit der Wasserstoffionenkonzentration $p_H = 7{,}0$ her, eine Lösung, wie sie von Staub (10) in seinen Experimenten über die Phosphatwirkung am Herzen benutzt worden ist. Die Zusammensetzung der Mischung war folgende:

NaH_2PO_4	3,8,
Na_2HPO_4	27,0,
Aq. dest. ad	1000,0.

Wurden etwa 150—200 ccm dieser Lösung infundiert, so fanden wir eine deutliche ungefähr 5—10 Minuten anhaltende und dann rasch abklingende Steigerung der elektrischen Erregbarkeit. Als Beispiel aus einer Reihe von Untersuchungen dienen folgende Protokolle:

Patient S., 34 Jahre alt.

	$10^h\,05'$	$10^h\,10'$—$10^h\,15'$	$10^h\,20'$	$10^h\,30'$	$10^h\,45'$	$10^h\,50'$
K.S.Z.	1,4 M.A.	Intravenöse Injek-	0,8	1,6	1,4	1,4
A.S.Z.	2,4 »	tion von 200 ccm	1,6	2,8	2,8	2,4
A.Oe.Z.	2,0 »	des Phosphat-	2,0	2,2	2,2	2,4
K.Oe.Z.	—	gemisches	4,8	4,6	—	—

Patient G., 28 Jahre alt.

	$9^h\,25'$	$9^h\,30'$—$9^h\,33'$	$9^h\,35'$	$9^h\,40'$	Bemerkungen
K.S.Z.	1,4 M.A.	150 ccm des	1,0	1,6	$9^h\,25'$ Chvostek —.
A.S.Z.	2,8 »	Phosphat-	2,0	3,0	$9^h\,35'$ Chvostek II
A.Oe.Z.	3,5 »	gemisches	2,2	3,8	beiderseits +.
K.Oe.Z.	—	intravenös	5,0	—	

Wurde aus der Mischung das Mononatriumphosphat fortgelassen und infundierten wir nunmehr die alkalische Dikaliumphosphatlösung, so war die Wirkung mindestens die gleiche wie bei der Infusion des Phosphatgemisches, nur dauerte die Erregbarkeitssteigerung viel länger an und klang erst nach 30—40 Minuten ab:

Patient S., 21 Jahre alt.

	$10^h\ 55'$	$11^h\ 00'$—$11^h\ 04'$	$11^h\ 06'$	$11^h\ 19'$	$11^h\ 35'$	$12^h\ 05'$
K.S.Z.	1,2 M.A.	150 ccm Na_2HPO_4	0,6	0,6	0,5	0,6
A.S.Z.	2,0 »	einer Lösung	0,8	0,8	1,0	1,2
A.Oe.Z.	—	27/1000 intravenös	2,6	2,4	2,4	—
K.Oe.Z.	—	infundiert	4,4	4,2	3,6	4,8

In einem weiteren Falle gelang es uns, mit dem alkalischen Dinatriumphosphat einen spontanen Pfötchenkrampf zu erzielen, der während der Infusion von 150 ccm Na_2HPO_4 auftrat. Die elektrische Übererregbarkeit bestand in diesem Falle noch 20 Minuten nach beendeter Infusion.

Wurde hingegen das saure Phosphat allein infundiert, so war eine Änderung der elektrischen Erregbarkeit kaum zu beobachten, sogar auch dann nicht, wenn wir seine Menge um daz Zehnfache steigerten, um etwa die gleiche Phosphatmenge einzuverleiben wie beim Dinatriumphosphat:

Patient H., 22 Jahre alt.

	$9^h\ 40'$	$9^h\ 45'$—$9^h\ 47'$	$9^h\ 52'$	$10^h\ 07'$	$10^h\ 27'$
K.S.Z.	1,0 M.A.	100 ccm NaH_2PO_4	1,0	1,0	0,6
A.S.Z.	2,2 »	einer Lösung	2,0	2,4	2,4
A.Oe.Z.	2,8 »	4,0/100 intravenös	2,8	2,2	2,2
K.Oe.Z.	5,0 »	infundiert	5,0	5,0	4,8

Bemerkungen: Die K.Oe.Z. von 5,0 M.A. und ein zeitweise auszulösendes Chvosteksches Phänomen weisen darauf hin, daß es sich hier vielleicht um ein zur Tetanie disponiertes Individuum handelt.

Bei einer Patientin mit latenter Tetanie hatte weder eine saure Phosphat- noch eine Kochsalzinfusion irgendeinen Einfluß.

Einen klaren Maßstab über den Unterschied der Wirkung des Mono- und des Dinatriumphosphates bekommt man, wenn man bei demselben Individuum an einem Tage 4,0 g Mono- und an einem

späteren Tage 4,4 g Dinatriumphosphat in 150 ccm Wasser infundiert, um eine etwa gleich große Anzahl von Phosphationen einzuverleiben:

Patient R., 24 Jahre alt.

	9h 30′	9h 25′—9h 39′	9h 45′	9h 50′	10h 05′
K.S.Z.	0,8 M.A.	4,4 g Na_2HPO_4	0,6	0,8	0,8
A.S.Z.	1,8 »	in 150 ccm Wasser	1,4	1,4	1,4
A.Oe.Z.	—	intravenös	—	3,2	—
K.Oe.Z.	—		—	3,2	4,0

Derselbe Patient.

	9h 05′	9h 10′—9h 14′	9h 20′	9h 30′	9h 45′
K.S.Z.	0,7 M.A.	4,0 g NaH_2PO_4	0,7	0,8	0,9
A.S.Z.	1,8 »	in 150 ccm H_2O	1,8	2,0	1,8
A.Oe.Z.	—	intravenös	—	—	—
K.Oe.Z.	—		—	—	—

Das saure Phosphat ist ohne Effekt, das alkalische Phosphat ist in diesem Falle noch 30 Minuten nach der Infusion wirksam und führt eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit herbei, so daß die K.Oe.Z. bei 3,2 M.A. auftritt.

Im Tierversuch erhielten wir ganz entsprechende Befunde. So haben wir einem Kaninchen 50 ccm Na_2HPO_4 und $^1/_2$ Stunde später 50 ccm NaH_2PO_4 infundiert und dabei folgende Werte erhalten:

Kaninchen, grauweiß, 1,5 kg Gewicht.

	6h 30′ p. m.	6h 40′ p. m. bis 6h 44′ p. m.	6h 50′ p. m.	7h 00′ p. m.	7h 05′ p. m. bis 7h 10′ p. m.	7h 15′ p. m.	7h 25′ p. m.
K.S.Z.	0.3 M.A.	50 ccm Na_2HPO_4	0,2	0,2	50 ccm NaH_2PO_4	0,4	0,4
A.S.Z.	0,9 »	4,4/100,0	0,6	1,0	4,0/100,0	1,0	0,9
A.Oe.Z.	1,2 »	intravenös	1,2	1,0	intravenös	1,0	1,0
K.Oe.Z.	2,6 »		1,4	2,8		3,2	2,8

Auch ein neutrales Phosphatgemisch erhöhte die elektrische Erregbarkeit des Kaninchens in geringem Grade.

Dem Karbonation kommt ebenfalls eine Wirkung auf die elektrische Erregbarkeit zu; jedoch ist sie geringer als die des Phosphations:

Patient K., 23 Jahre alt.

	$9^h\,30'$	$9^h\,45'$—$9^h\,50'$	$9^h\,53'$	$10^h\,10'$
K.S.Z.	1,0 M.A.	150 ccm	1,0	1,2
A.S.Z.	2,8 »	$NaHCO_3$ (4%)	2,4	3,2
A.Oe.Z.	5,0 »	intravenös	3,8	5,0
K.Oe.Z.	—		3,4	5,0

Kaninchen, grauweiß, 2,5 kg Gewicht.

	$6^h\,15'$ p. m.	$6^h\,25'$ p. m. bis $6^h\,33'$ p. m.	$6^h\,35'$ p. m.	$6^h\,40'$ p. m.
K.S.Z.	0,6 M.A.	40 ccm	0,3	0,3
A.S.Z.	0,8 »	$NaHCO_3$ (5%)	0,8	0,7
A.Oe.Z.	1,8 »	intravenös	1,6	1,4
K.Oe.Z.	—		—	2,4

Nothmann und Wagner (12) haben zeigen können, daß das Dikalium- und Monokaliumphosphat mechanische und galvanische Übererregbarkeit hervorrufen, daß Dinatriumphosphat per os ebenfalls wirksam ist, Mononatriumphosphat aber stets ohne Wirkung bleibt und daß Monoammoniumphosphat analog den Ergebnissen von Porges und Adlersberg die galvanische Erregbarkeit sogar herabsetzt.

Beim Gesunden ist also das Mann-Erbsche Phänomen nur durch Applikation alkalisch und neutral reagierender Phosphatlösungen künstlich erzeugbar. Die stärkste Wirkung hat die alkalisch reagierende Lösung, der Effekt der neutralen Lösung, die bei Mischung des sauren und alkalischen Natriumphosphates entsteht, ist geringer. Hier wird der Einfluß der alkalischen Lösung durch die Zufuhr der sauren Valenzen, die nötig sind, um aus der alkalischen Lösung eine neutrale zu machen, bereits abgeschwächt. Das zeigt sich darin, daß das neutrale Gemisch eine Wirkung von erheblich geringerer Zeitdauer entfaltet. Das saure Phosphat mit indifferentem Kation bleibt ohne Einfluß auf die elektrische Erregbarkeit. Offenbar spielt aber auch in den sauren Phosphatlösungen das Phosphation eine Rolle, denn bei Einverleibung anderer Säuren fanden wir bei normalen Tieren ebenso wie van Paassen (13) kein Gleichbleiben der elektrischen Erregbarkeit sondern sogar eine Herabsetzung. Ebenso konnten Wilson, Stearns und Janney (19) mit sauren Lösungen die Tetania parathyreopriva und Scheer (15) mit Salzsäure

die kindliche Tetanie bekämpfen. Mit unseren Untersuchungen über die Steigerung der elektrischen Erregbarkeit sind am besten zu vergleichen die Untersuchungen von Binger (1) über die Erzeugung tetanischer Krämpfe durch Phosphatgemische. Binger hat gezeigt, daß die Wirksamkeit der Phosphate ihre Grenze findet bei $p_H = 6{,}0$, d. i. einer ganz schwach sauren Lösung. Lösungen mit niedrigerer p_H erzeugen keine Tetanie, solche mit höherer p_H lösen regelmäßig tetanische Krämpfe aus. Unsere Befunde am Menschen widersprechen in Übereinstimmung mit den ebengenannten Versuchen Bingers den Resultaten von Elias (1) und Elias und Kornfeld (3). Elias beobachtete im Tierexperiment nach Injektion verschiedener Säuren, insbesondere der Phosphorsäure eine galvanische Übererregbarkeit. Mit Kornfeld zusammen fand er im Tierexperiment und auch am gesunden Individuum das saure Natriumphosphat wirksam, oft sogar wirksamer als das alkalische Dikaliumphosphat. Jeppson beobachtete bei spasmophilen Kindern nach Darreichung alkalischer Phosphatlösungen Symptome von Tetanie. Ebenso sah Tisdall (17) bei Hunden, daß Zufuhr alkalischer Phosphate tetanieerregend wirkt, Phosphorsäure hingegen keinen Effekt hat. Bei der Bestimmung des Phosphorgehaltes des Blutes fand er, daß der Phosphatgehalt nach der Infusion der Phosphorsäure ebenso erhöht war, wie nach der Verabreichung alkalischer Phosphate. Bei latenter Tetanie haben Elias und Kornfeld sowohl durch saure wie auch durch alkalische Natriumphosphatlösungen Krampfanfälle hervorrufen können. Demgegenüber haben Porges und Adlersberg (14) in Untersuchungen an tetaniekranken Erwachsenen gefunden, daß nur das alkalische Phosphat die Tetaniesymptome steigert, während ein neutrales Gemisch bereits unwirksam ist. Wir selbst haben bei einem Fall von latenter Tetanie durch intravenöse Infusion von 100 ccm 4,4%igem saurem Phosphat keinerlei Einfluß wahrnehmen können.

Die divergierenden Resultate in den Untersuchungsergebnissen von Elias und Kornfeld (3) und unseren Befunden beruhen einmal darauf, daß die Wiener Autoren viel größere Dosen infundiert haben als wir. Weiter möchten wir aber in Übereinstimmung mit Porges und Adlersberg (14) und Freudenberg und György (5) glauben, daß nur die unmittelbar auf die Infusion folgenden Veränderungen als sichere Wirkung der infundierten Substanzen angesehen werden können. Eine tetanigene Wirkung der sauren Phosphate müßte bei intravenöser Einverleibung sofort in Erscheinung treten.

Daß schließlich, wie Greenwald (6) annehmen möchte, der Effekt der Phosphatlösungen nicht auf ihrer Einverleibung als Na-

triumsalz beruht, geht daraus hervor, daß NaCl in gleichen und noch größeren Mengen intravenös verabreicht, gar keine Erscheinungen hervorruft, die im Sinne einer Tetanie gedeutet werden könnten.

Während wir aber in jedem Falle dem Phosphation eine selbständige Bedeutung für die elektrische Übererregbarkeit zuschreiben müssen, kann der Effekt des Karbonations allein auf die alkalische Reaktion der Lösung zurückgeführt werden.

Ob nun die Wirkung des Phosphations eine spezifische ist oder ob sie indirekt auf dem Wege über die Verminderung des ionalen Calciums zustande kommt, wie bereits von mehreren Seiten ausgeführt worden ist, ist wohl noch nicht entschieden. Jeppson (10) wollte die tetanigene Wirkung der Alkaliphosphate fast ausschließlich auf ihren Phosphatanteil beziehen und den Effekt für eine primäre, direkte, tetanisch wirkende Phosphatintoxikation halten. Als Beweis gelten ihm Stoffwechselversuche, in denen er keine Ca-Verminderung finden konnte. Wenn wir jedoch bedenken, daß die Ca-Wirkung nicht vom Gesamtkalk, sondern vom ionisierten Ca abhängig ist, so ist diese Beweisführung als nicht stichhaltig zu betrachten. Stoffwechselversuche können in diesem Falle keine Beweiskraft besitzen.

Mit unseren Befunden ist die Anschauung, daß das Phosphation durch Verminderung des ionalen Ca wirkt, durchaus in Übereinstimmung zu bringen.

Wie György (7) kürzlich ausgeführt hat, läßt sich die für die Beziehungen von Calcium- und Karbonation aufgestellte Formel von Rona und Takahashi in folgender Weise erweitern: $Ca = k \cdot \frac{H}{HCO_3 \cdot HPO_4}$. Bei Einführung eines neutralen Phosphatgemisches und demgemäß unveränderter H-Ionenkonzentration muß die Vermehrung der Phosphationen eine Verkleinerung des Bruches und damit eine Verminderung der Ca-Ionen zur Folge haben; allerdings ist das nur dann richtig, wenn sich die Karbonatkonzentration nicht ändert. Erst recht muß das natürlich der Fall sein, wenn nicht ein streng neutralisiertes Phosphatgemisch infundiert wird, sondern eine alkalische Phosphatlösung, die zugleich den Zähler verkleinert, d. h. vorübergehend eine aktuelle Alkalosis des Blutes und der Säfte schafft. Umgekehrt wird eine saure Phosphatlösung durch Erhöhung der H-Ionenkonzentration des Blutes und der Säfte die aktuelle Reaktion nach der sauren Seite verschieben und so die durch die Phosphationen gesetzte Ca-Verminderung paralysieren.

Literatur.

1. Binger, Journ. of pharm. a. chem. 1917, Bd. 10. — 2. Elias, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1919, Bd. 7. — 3. Elias und Kornfeld, Wien. Arch. f. inn. Med. 1922, Bd. 4 und Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 2. — 4. Elias und Spiegel, Wien. Arch. f. inn. Med. 1921, Bd. 2. — 5. Freudenberg und György, Jahrb. f. Kinderh. 1921, Bd. 95 und Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 4 sowie 1923, Nr. 33. — 6. Greenwald, Journ. of biol. chem. 1915, Bd. 14 und 21; 1916, Bd. 25; 1922, Bd. 54. — 7. György, Jahrb. f. Kinderh. 1922, Bd. 99. — 8. György und Vollmer, Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie 1922, Bd. 95. — 9. Hastings, Murray und Murray jun., Journ. of biol. chem. 1921, Bd. 46. — 10. Jeppson, Ztschr. f. Kinderh. 1921, Bd. 28. — 11. Nelken, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1922. — 12. Nothmann und Wagner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1924, Bd. 101. — 13. Paassen, Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde 1921, Bd. 65, II. Hft., Nr. 10. — 14. Porges und Adlersberg, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24, 25 und 43; Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29. — 15. Scheer, Jahrb. f. Kinderh. 1922, Bd. 97. — 16. Staub, Bioch. Ztschr. 1921, Bd. 127. — 17. Tisdall, Journ. of biol. chem. 1922, Bd. 54. — 18. Watanabe, Ebenda 1918, Bd. 36. — 19. Wilson, Stearns und Janney, Ebenda 1915, Bd. 21.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Untersuchungen am überlebenden Uterus.

II. Mitteilung: Der Uterus als Testobjekt.

Von

Arnold Holste.

(Eingegangen am 19. X. 1923.)

Nachdem man begonnen hatte, sich eingehender mit der Anatomie und Physiologie des Uterus zu beschäftigen, lag es nahe, denselben als Testobjekt zur Bestimmung der Wirksamkeit von Wehenmitteln zu benutzen. Um so mehr, als es für die Gynäkologen wichtig war, zuverläßliche Präparate zu besitzen. Diese Versuche führten wie bei der Standardisierung der Herzmittel zu wertvollen Aufschlüssen über die Funktion des Organs selber. Beim Uterus waren die Fehlerquellen schon an und für sich größer; außerdem fing man den Valor zu ermitteln an, bevor man Klarheit über die anatomischen Verhältnisse und die physiologischen Vorgänge des Organs besaß. Auch jetzt noch sind wir recht weit davon entfernt, dieselben so zu durchschauen und experimentell zu beherrschen, daß wir den Angriffspunkt und die Wirkungsweise der pharmakologischen Agentien mit Sicherheit erkennen könnten. Für die Wertbestimmung scheint mir unterschiedlich vom Herzen der Zusammenhang des Uterus mit dem Körper von weit größerer Bedeutung zu sein. Die Methoden der Standardisierung von Herzmitteln stellen auf den systolischen Stillstand des Froschventrikels ab, welcher auch unabhängig vom übrigen Organismus zustande kommt, so daß die am isolierten Herzen gewonnenen Ergebnisse in dieser Hinsicht als richtig bezeichnet werden dürfen. In beiden Fällen aber können die gefundenen Werte keine absoluten sein, weil eine Reihe biologischer Umstände, in erster Linie die individuelle Reaktion dies nicht gestatten. Die in dem lebenden Test-

objekt beruhenden Schwierigkeiten geben die Erklärung dafür, daß bei den pharmakologischen Prüfungen am Uterus die Resultate häufig nicht übereinstimmen, sich sogar oft widersprechen. Es ist deswegen sehr wichtig, jene kennen zu lernen, um Fehler beim Experiment und der Schlußfolgerung nach Möglichkeit zu vermeiden.

Die automatischen Bewegungen des Uterus laufen, wie ich klargelegt habe, zweiphasig ab und werden vom Nervensystem hemmend und fördernd beeinflußt. Trotz prinzipieller Gleichheit zeigen die als graphischer Ausdruck dieser Spontanbewegung gewonnenen Kurven nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei derselben Spezies gewisse Unterschiede, welche sich durch biologische Gründe erklären. Eine einheitliche Form der Uteruskurve gibt es also nicht. Wie beim Froschherzen bedingt die Jahreszeit, insbesondere die Laich-, bzw. Brunstperiode auch beim Uterus Verschiedenheiten der Reaktion; so sollen bei dem letzteren im Monat Januar die ungünstigsten experimentellen Ergebnisse erzielt werden (Kehrer). Das Alter der Tiere beeinflußt die Resultate sehr wesentlich, indem beim Zunehmen desselben die Intensität der Erscheinungen geringer wird. Von allergrößter Bedeutung ist der physiologische Zustand des Organs selber. Während beim virginalen Uterus Bewegungen häufig nicht wahrzunehmen sind, zeigt derselbe nicht nur im normalen und trächtigen, sondern auch im puerperalen Zustande die Automatie sehr deutlich, aber nicht gleich stark. Alle diese Umstände bedingen die Differenzen und teilweisen Widersprüche der Untersuchungsergebnisse, indem die Experimentatoren verschiedene Tierarten und den Uterus in allen Stadien seiner Entwicklung benutzt haben.

Von größtem Einfluß auf die zu erzielenden Resultate ist die Wahl der Methode. Obwohl kein Zweifel darüber bestehen kann, daß die Prüfung eines Wehenmittels am Uterus in continuo den physiologischen Anforderungen am nächsten kommt, verdient doch gegenwärtig die Untersuchung am exstirpierten Organ den Vorzug. Das erstere Verfahren besitzt trotz vielfachen Modifikationen und zweifellosen Verbesserungen noch soviel Fehlerquellen, daß es dem zweiten unbestritten den Vorrang einräumen muß. Benutzt man aber die Methode des isolierten Uterus, so ist es ein großer Unterschied, ob Teilstücke desselben, oder, wie ich es gemacht habe, das Organ in toto verwandt werden. Die Ergebnisse müssen verschieden ausfallen, weil die einzelnen Abschnitte nicht gleichartig reagieren (Spiro), wenn auch grundsätzliche Unterschiede ihrer Lebensäußerung nicht vorhanden sind. Von Bedeutung ist ferner die Wahl des Zeitpunktes, wann mit der Beobachtung begonnen wird. Es erfordert

große Übung, einigermaßen sicher festzustellen, ob die bei der Präparation nicht zu vermeidenden Reizwirkungen oder die Narkoseschädigung vollkommen abgeklungen sind. Sogar die im Zylinderglase aufsteigenden Sauerstoffperlen vermögen Störungen zu verursachen. Auf die große Bedeutung der Temperatur möchte ich auch an dieser Stelle aufmerksam machen und hervorheben, daß Schwankungen, selbst innerhalb der optimalen Zone um 38° C herum bedeutungsvoller sind, als eine dauernde Einstellung auf tiefere oder höhere Grade. Die Wahl der Methode, das Vorhandensein oder Fehlen von Reizwirkungen, sowie die Temperatur sind also wichtige Faktoren für den Ablauf der Automatie und ihre Kurvenformen.

Eine der interessantesten Fragen ist die, welche Zellelemente können bei Verwendung des isolierten Uterus von den pharmakologischen Agentien angegriffen werden. Nach den neueren Untersuchungen enthält der menschliche (Dahl) und Kaninchenuterus (Sukemasa-Ogata) keine Ganglienzellen; eine Anschauung, welcher ich mich bezüglich des Meerschweinchenuterus anschließen möchte. Dagegen ist die Muskulatur außerordentlich reich an fein verzweigten Nervenfasern, und zwar markhaltigen und marklosen, welch letztere sich zuweilen bis zur Schleimhaut verfolgen lassen (Dahl). Gruppen von Ganglienzellen, durch Bindegewebe vereinigt, finden sich außerhalb der Wand des Uterus in dem Plexus utero-vaginalis, dem sogenannten Frankenhäuserschen Geflecht, welches in der Höhe der Cervix innerhalb des supravaginalen Bindegewebes liegt. Seine Entfernung beabsichtigt die von mir ausgearbeitete Methode. Ich benutze das Gesamtorgan in Vertikalsuspension, nachdem durch sorgfältige Präparation die ligamenta lata und der Serosaüberzug mit dem Bindegewebe soweit als möglich abgetrennt sind. Bei diesem Verfahren glaube ich, die extrauterin gelegenen Ganglienzellen des Frankenhäuserschen Geflechts mit abzutragen, will aber die Schwierigkeit seiner radikalen Exstirpation nicht unterschätzen, weil es der Uteruswand sehr dicht angelagert ist. Die Ganglienfrage ist entscheidend für die Annahme des myogenen oder neurogenen Ursprungs der Uterusautomatie; ich neige mich wie Sukemasa-Ogata der ersteren Anschauung zu. Unter allen Umständen aber ist der als Testobjekt dienende isolierte Uterus in seiner Gesamtheit und in seinen Teilstücken ein Nervmuskelpräparat. Es wird also von der mehr oder weniger vollkommenen Ausschaltung (Degeneration) der intramuralen Nervenfasern zerebrospinaler und sympathischer Abstammung abhängen, ob es sich bei den Versuchen um eine rein muskuläre, rein nervöse oder eine aus beiden kombinierte Reaktion handelt. Eine

sichere Entscheidung hierüber ist nur herbeizuführen, wenn es möglich wäre, die intramuskulären Nervenfasern in ihrer Gesamtheit außer Wirkung zu setzen. Leider sind wir dazu nicht imstande, indem die allein in Frage kommenden Tropeine nur auf die Nervenendigungen des parasympathischen Systems lähmend einwirken, die sympathischen Fasern aber nicht angreifen. Die Atropinversuche am überlebenden Uterus haben deshalb, wie ich nachstehend auseinandersetzen werde, zu einer vollkommenen Klärung nicht zu führen vermocht. Als Analogon zu dem isolierten Uterus betrachte ich die angeblich nervenlose Muskelplatte aus der Leibeswand des Regenwurms, weil trotz vorschriftsmäßiger Entfernung des Bauchstranges die in derselben verlaufenden Nervenfasern erhalten bleiben. Bei den Anneliden entspricht der Bauchstrang mit den drei Neurochorden, welche die Niveauzentra desselben schnell untereinander verbinden sollen, dem spinalen Nervensystem der Wirbeltiere. Außerdem besitzen die ersteren einen Sympathikus, welcher in Einzelheiten noch nicht genauer erforscht ist. Dagegen ist mit Sicherheit nachgewiesen, daß gemischte Nerven vom Bauchstrang und den Neurochorden zu den Segmenten abgehen und auch sympathische Fasern in der Leibeswand sich aufsplittern (Plate). Eine exakte Prüfung auf reine Muskelwirkung ist also am isolierten Uterus und diesem Nervmuskelpräparat nicht durchführbar. In beiden Fällen enthält die Muskulatur verschiedenartige Nervenfasern, deren durch Degeneration bedingte Ausschaltung entweder noch nicht begonnen haben, oder verschieden weit vorgeschritten sein kann. Auch die Reaktion der Nervenendapparate spielt eine Rolle, so daß die Ergebnisse der Untersuchungen durch das wechselnde Verhältnis dieser Faktoren zu einander fast in jedem Falle variieren müssen.

Alle Methoden, welche mit dem überlebenden Uterus oder Teilstücken desselben arbeiten, benutzen die Vertikalsuspension. Auf diese Weise werden meiner Ansicht nach fast ausschließlich die Bewegungen der Längsmuskulatur registriert, während die der ringförmigen unvollkommen zum Ausdruck gelangen. Ist also die gewonnene Kurve nichts weniger als ein vollwertiges Myogramm der Gesamtmuskulatur, so wird der von fast allen Autoren gemachte Fehler, bei der Wertbestimmung nur auf die Tonusveränderungen abzustellen, noch größer einzuschätzen sein. Wie ich festgestellt habe, kommen die Bewegungen des überlebenden Uterus zustande durch Kontraktionen der gesamten Muskelwand, welche aber zweiphasig ablaufen. Die von mir als Tonus- und Rhythmuskurve beschriebenen Erscheinungen sind nicht voneinander zu trennen und

beeinflussen sich gegenseitig. Es muß deshalb als fehlerhaft bezeichnet werden, wenn bei den Einstellungsversuchen die Veränderung des Uteruspulses (Pendelbewegung) unberücksichtigt bleibt. Ich kann die Prüfung eines Uterustonikums nur dann als richtig durchgeführt betrachten, wenn die Beeinflussung der Gesamtbewegung, also von Tonus und Rhythmus (Puls) festgestellt wird. Und zwar um so mehr, als beide Phasen, beim puerperalen Meerschweinchenuterus wenigstens, verschieden ansprechen können. Eine Standardisierung nur auf Tonuswirkung kann nicht genügen, um die notwendigen Eigenschaften eines Wehenmittels zu bestimmen. Viel zu wenig beachtet ist meiner Ansicht nach die durch das pharmakologische Agens bedingte Veränderung der Kurvenform. Prinzipiell bleibt der Typ der Zeichnung gleich, erleidet aber doch stellenweise solche Modifikationen, daß er sich von der Normalzeichnung charakteristisch abhebt. Leider findet das nicht regelmäßig statt, so daß diese Erscheinung sich zur Erkennung eines bestimmten Mittels nicht verwenden läßt.

Eine Proportionalität zwischen Reiz und Effekt läßt sich schwer ergründen, weil sie nach Art und Intensität des ersteren ganz verschieden ist und nur bei mechanischen Einwirkungen in gewissen Fällen übereinzustimmen scheint. Außerdem reagieren die Hörner leichter als der Körper. Die Frage wird noch schwieriger bei den hier interessierenden chemischen Agentien, indem kleine Dosen die automatischen Bewegungen im positiven Sinne beeinflussen, wenig größere desselben Mittels aber hemmend eingreifen können. Diese Umkehr der Wirkung bei kleinen und großen Gaben ist nicht prinzipiell, in einzelnen Fällen aber zweifellos vorhanden. Die Menge der Substanz entscheidet also unter Umständen den Erfolg und, da dieselbe von dem subjektiven Ermessen des Experimentators abhängt, auch die Beurteilung der Wirksamkeit. Es ist unmöglich, irgend eine Norm für die zu wählende Dosis aufzustellen und auch aus diesem Grunde ausgeschlossen, vergleichende Untersuchungen verschiedener Wehenmittel durchzuführen. Bei der Standardisierung ein und desselben Uterinums schlage ich vor, die Dosis valens minima zu bestimmen und mit dieser dauernd zu arbeiten.

Von ausschlaggebender Bedeutung ist der Zeitpunkt, wann die zu prüfende Substanz der Nährflüssigkeit zugesetzt wird. Nach meinen Untersuchungen entstehen bei der Tätigkeit des Uterus Reizstoffe, welche teilweise wenigstens in die Ringerlösung übergehen und mit dieser sich entfernen lassen. Vielleicht spielt dabei das Kohlendioxyd eine Rolle, was ich aus gewissen Gründen als möglich hingestellt habe, nicht aber Milch- und Phosphorsäure. Beide entstehen aus einer

Vorstufe, dem Laktacidogen, was sich nach Embden und Laquer als Hexose-Diphosphorsäure erwiesen hat, im Preßsafte der quergestreiften, aber nicht der glatten Muskeln (Landois-Rosemann). Dementsprechend gelang es Embden nicht, das Laktacidogen in der glatten Muskulatur des Uterus nachzuweisen. Wie dem auch sei, hier ist lediglich der gesetzte Effekt, die Tonus- und Rhythmussteigerung ins Auge zu fassen. Wird der Zusatz in dem Zeitabschnitte vorgenommen, wo der durch Selbstvergiftung des Objekts entstehende Anstieg der Kurve stattfindet, so muß zweifellos ein Trugschluß zustande kommen. Man vermag niemals zu entscheiden, wieviel dem einen oder dem anderen Faktor zuzuschreiben ist, und kann unter Umständen ein unwirksames Mittel als wertvoll bezeichnen. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, habe ich nach vielen Versuchen folgenden Weg beschritten. Ich warte — oft lange Stunden —, bis die Kurve zum Maximum angestiegen ist, und nehme das letztere an, wenn der Schreibhebel genügend lange auf gleicher Höhe verbleibt. Sodann wird die vergiftete Ringerlösung durch frische ersetzt und nach Eintritt annähernd normaler Zeichnung mit der Prüfung begonnen. Der Fehler post ergo propter hoc wird bestimmt nicht in dem Falle gemacht, wo die Kurve selbständig ansteigt, weil dazu Stunden erforderlich sind und andererseits die Wirkung des Uterinums sich in kürzester Frist geltend macht, also schneller zur Beobachtung gelangt, als die Selbstvergiftung sich wieder entwickeln kann. Wenn aber das eben beschriebene Verfahren nicht durchführbar ist, weil der durch die Reizstoffe verursachte Anstieg aus gewissen Gründen ausbleibt, warte ich mit dem Zusatze, bis durch Absinken der Kurve eine Ermüdung des Organs sich kennzeichnet. Gelingt es, diese Phase des Abstieges durch ein Tonikum zu beenden und einen prompten Anstieg der Kurve zu erzielen, so glaube ich mich ebenfalls berechtigt, den positiven Erfolg der Wirksamkeit des Mittels zuzuschreiben, namentlich dann, wenn, wie es häufig geschieht, der Typ der Zeichnung in charakteristischer Weise sich verändert. Daß auch bei dieser an einem sehr großen Untersuchungsmaterial ausgearbeiteten Methode Fehlerquellen vorhanden und deshalb Irrtümer nicht ausgeschlossen sind, will ich gern eingestehen.

Verschiedene Mittel an verschiedenen Uteris auch derselben Tierart zu untersuchen und die gefundenen Resultate zu vergleichen, ist aus biologischen Gründen fehlerhaft, weil jedes einzelne Organ individuell reagiert und äquivalente Dosen sich nicht ermitteln lassen. Ein schwächeres Präparat kann aus der Nährflüssigkeit heraus schneller zur Verankerung mit den betreffenden Gewebszellen ge-

langen als ein wirksameres und eine Überlegenheit vortäuschen. Die Fehlerquellen werden noch größer, wenn mehrere Experimentatoren dasselbe Mittel an den Uteris verschiedener Tiere untersuchen. Es entsteht dann die Möglichkeit, daß widersprechende Angaben gemacht werden, obwohl jede einzelne zu Recht besteht. Die Uteri von Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen reagieren physiologisch sehr verschieden und dürfen nicht nach Belieben für Versuche gewählt werden, deren Ergebnisse einander gegenübergestellt werden sollen. Dabei ist als selbstverständlich angenommen, daß entweder nur virginale, nicht trächtige, gravide oder puerperale Uteri verwandt werden und nicht der eine Autor diese, der andere jene Phase der Entwicklung benutzt. Die Reaktion des überlebenden Uterus auf chemische Reize ist aber nicht nur nach den Arten streng individuell, sondern zeigt auch bei Tieren ein und derselben Spezies und, wie ich verschiedentlich nachzuweisen Gelegenheit hatte, desselben Wurfes Verschiedenheiten. Diese Überlegungen werden der Grund für die mehrfache Benutzung desselben Organs kurzfristig hintereinander gewesen sein. Die Auffassung ist zweifellos richtig, daß derselbe Uterus innerhalb einer kleinen Zeitspanne gleichartig reagieren muß. Nichtsdestoweniger hege ich aus folgenden Gründen ernsthafte Bedenken gegen dieses Verfahren. Nach geschehener Vergiftung und Registrierung der Kurve wird ausgewaschen und abgewartet, bis annähernd normale Zeichnungen auf dem Kymographion sich wieder einstellen, und dann derselbe Prozeß mehrere Male wiederholt. Vorbedingung ist natürlich, daß der Vorgang reversibel ist, d. h. daß das Gift sich vollkommen entfernen läßt. Das wird stillschweigend angenommen, wenn die gleiche — wohl sehr selten ganz gleiche — Zeichnung der Normalkurve wieder erscheint. Meines Erachtens ist damit nicht der Beweis erbracht, daß nicht kleine Mengen des Giftes in dem Testobjekt fest verankert zurückbleiben und bei dem nächstfolgenden Versuche sich in ihrer Wirkung addieren könnten. Handelt es sich aber um verschiedenartige Mittel, welche hintereinander eingestellt werden sollen, so darf man die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß die Resultate auf andere Weise, z. B. durch konträre Effekte verdunkelt werden. Letzten Endes ist jede pharmakologische Wirkung eine Änderung des Kolloidzustandes der protoplasmatischen Materie. Wenn auch eine Reversibilität dieses Vorganges in vielen Fällen zugestanden werden soll, kann ich doch nicht glauben, daß in größerer Anzahl hintereinander ausgeführte Reihenversuche an demselben Objekt, welche an lebende Zellen die gleiche Anforderung stellen wie an ein Probierröhrchen, belanglos sind für

das Protoplasma und seine Erscheinungen. Meine Bedenken sind in dem Charakter des Testobjektes begründet; eine biologische Reaktion ist etwas anderes als eine vorschriftsmäßig ablaufende chemische.

Unter Würdigung dieser Schwierigkeiten habe ich es unternommen, die gebräuchlichsten Tonika und einige andere wissenschaftlich interessierende Mittel an exstirpierten Meerschweinchenuteris post partum, deren Involution verschieden weit vorgeschritten oder vollendet war, zu untersuchen. Im nachfolgenden spreche ich kurzweg vom »puerperalen« Uterus, möchte aber, um Mißverständnis zu vermeiden, diese Bezeichnung in dem obigen Sinne aufgefaßt wissen. Wie aus der in dem physiologischen Abschnitte meiner Arbeit mitgeteilten Zusammenstellung hervorgeht, zeigen die T- und R-Werte keine der regressiven Metamorphose parallele Steigerung oder Abnahme. Die beiden letzteren sind vielmehr für T und R weder gleichzeitig, noch gleich groß. Die höchsten Ziffern — Messungen der Schwankungen in Zentimetern — finden sich für T in der 10., 16. und 13., für R in der 7., 8. und 14. Woche. Lediglich die Minima fallen zeitlich in der 5., 6. und 33. Woche zusammen. Besteht die Aufgabe darin, die normalen Bewegungen zu studieren, so wird man ohne Zweifel, wie ich es getan habe, die Versuche zu derjenigen Zeit vornehmen, wo die Automatie am lebhaftesten ist und die Wochen der Minima vermeiden. Diese nach der Größe der Schreibhebelexkursionen getroffene Wahl braucht aber nicht für die Einstellungsversuche günstig zu sein, weil maximale Schwankungen durch ein Tonikum sich nicht vergrößern, vielleicht modifizieren lassen, eine Steigerung niederer Werte aber bestimmt möglich ist. Infolgedessen habe ich die Prüfungen in allen Wochen nach dem Wurfe ausgeführt, um festzustellen, ob sich irgendwelche Regelmäßigkeiten ermitteln ließen. Durch die Involution, bzw. die Zeit post partum bedingte Unterschiede der Reaktion konnte ich im prinzipiellen Sinne nicht feststellen, muß also annehmen, daß die Wahl der Woche vielleicht mit Ausnahme der 5., 6. und 33. ziemlich belanglos ist. Dagegen habe ich gefunden, daß die beiden Phasen nicht immer gleichmäßig beeinflußt werden. Meine physiologischen Ausführungen lassen es verstehen, daß bei starker T-Zunahme die R-Zeichnung auf der Kurve fast vollständig verschwinden kann. Auch bei den Vergiftungen entspricht der T-Zunahme in den meisten Fällen eine R-Abnahme. Im Gegensatz dazu kann aber auch eine R-Zunahme gleichzeitig mit der des T erfolgen, sogar mit einer Abnahme des letzteren einhergehen. Daraus folgt, daß die beiden Phasen analog ihrem physiologischen Verhalten in der Involutionszeit und später

Geprüfte Substanzen	Menge	Meerschweinchen Nr.	Woche nach dem Wurfe	Körpergewicht in g	Uterusgewicht in g	Vor dem Zusatz Minima und Maxima von Tonus in cm	Vor dem Zusatz Minima und Maxima von Rhythmus in cm	Nach dem Zusatz Minima und Maxima von Tonus in cm	Nach dem Zusatz Minima und Maxima von Rhythmus in cm	Zusammenfassung T	Zusammenfassung R
I. Sekale Präparate											
1. Extr. Secalis cornuti	0,01 ccm	25	6.	620	3,11	2— 2,1	0,1—0,1	2— 1,9	0,1—0,1	±	±
2. Ergopan	0,025 »	128	6.	519	1,9	1,6— 1,6	0—0	1,5— 1,5	0—0	±	±
	0.1 »	50	9.	550	1,35	0,5— 7,5	0,1—1,2	10,2—24	0,2—1,2	+	±
	0,2 »	47	11.	550	1,51	0,9—12,4	0—0,1	0—17,7	0—0,1	+	±
	0,4 »	35	12.	643	1,25	6,2— 9,8	0,1—0,8	6,2—17,5	0,1—2,3	+	+
	0,5 »	40	15.	592	1,05	0— 9,2	0,1—0,4	0—17,3	0—0,1	+	—
	0,6 »	2	10.	—	—	5,3—14,5	0,1—0,7	0,8—15	0,1—1,1	+	+
II. Tenosin	0,5 »	14	13.	—	—	0—10,2	0,1—2,1	0—11,2	0,1—0,2	+	—
	1,0 »	51	12.	563	0,9	0,5— 2,5	0,1—0,7	5,7—16,3	0,1—1,1	+	+
	2,0 »	45	11.	520	1,67	0—10,2	0,1—0,7	7,7—12,3	0,1—1,5	+	+
III. Verbenalin	0,002 g	98	5.	491	1,7	2,8— 3,8	0,05—0,05	4— 4	0,05—0,1	+	+
	0,01 »	106	8.	600	2,1	2,0— 2,3	0,1—0,2	2,4— 3,4	0,1—0,5	+	+
IV. Hydrastisgruppe											
1. Hydrastininum hydrochloricum	0,004 »	72	12.	730	2,2	1,7— 8,9	0,1—0,5	5,3— 8,3	0—0,6	—	—
	0,0045 »	37	7.	600	1,2	0—16,8	0,1—6,0	0—14	0,1—3,5	—	—
	0,005 »	38	8.	600	2	5,1—10,5	0,1—1,0	5,9— 8,9	0—0,1	—	—
2. Hyberbin	0,00045 »	50	10.	750	2,6	7—12	0,1—0,2	5,5—11,9	0—0,2	—	—
	0.0005 »	71	12.	700	1,6	9,3—12,2	0,1—0,4	10,3—12,2	0—0,2	±	—
	0,002 »	82	10.	675	2,9	4,2— 9,5	0,1—0,5	3— 6,5	0—0	—	—
	0,01 »	84	11.	750	1,65	6,5—10,3	0,1—1,1	5—10,1	0—0,1	—	—

Geprüfte Substanzen	Menge	Meerschweinchen Nr.	Woche nach dem Wurfe	Körpergewicht in g	Uterusgewicht in g	Vor dem Zusatz Minima und Maxima von Tonus in cm	Vor dem Zusatz Minima und Maxima von Rhythmus in cm	Nach dem Zusatz Minima und Maxima von Tonus in cm	Nach dem Zusatz Minima und Maxima von Rhythmus in cm	Zusammenfassung T	Zusammenfassung R
V. Extr. Viburni fluid.	0,25 ccm	67	14.	730	1,73	8,7—10,4	0,1—0,4	8,5—10,2	0,01—0,5	—	+
	1,1 »	85	11.	680	2	8,3—10,7	0,1—0,2	8,5—10,4	0—0,2	—	—
VI. Hypophysenpräparate											
1. Pituigan	0,1 »	21	6.	692	1,35	1,1— 1,5	0,1—0,3	1,8— 1,8	0,1—0,1	+	—
	0,25 »	21	6.	692	1,35	1,1— 1,5	0,1—0,3	2— 2	0,2—0,2	+	—
	0,35 »	18	5.	710	3	0,5— 0,7	0—0,2	0,7— 1,3	0—0	+	—
	1,0 »	21	6.	692	1,35	1,1— 1,5	0,1—0,3	2,2— 2,2	0,1—0,1	+	—
2. Pituglandol	0,5 »	13	7.	.670	2,2	1,7— 2	0,1—0,2	2,3— 2,3	0,5—0,5	+	+
	1,0 »	13	7.	670	2,2	1,7— 2	0,1 - 0,2	3— 3	0,5—0,5	+	+
3. Glanduitrin	0,5 »	20	6.	432	1,38	1,8— 2,1	0,1—0,5	2,3— 2,3	0—0	+	—
	1,0 »	20	6.	432	1,38	2,3— 2,3	0—0	2,4— 2,4	0—0	+	±
4. Hypophysin	0,5 »	15	6.	741	1,2	1,1— 1,7	0,1 - 0,1	1,8— 1,8	0—0	+	—
	1,0 »	15	6.	741	1,2	1,5— 1,5	0,05 - 0,05	1,4— 1,4	0—0	±	—
VII. Suprarenin. hydrochl.	0,5 »	128	6.	519	1,9	1,6— 1,8	0,1—0,1	1,4— 1,5	0,1—0,1	—	±
VIII. Nicotinum hydrochl.	0,00025 g	74	12.	650	1,72	0,8— 6,4	0—0,4	1,7— 6,2	0,1—2,9	+	+
	0,0005 »	90	4.	600	1,58	10,1—11	0—0	10,2—11,2	0—0	+	±
IX. Atropinum sulfur.	0,001 »	120	6.	558	1,8	0,6— 2,0	0,05—0,1	1— 1,4	0—0,1	—	±
	0,0025 »	124	6.	403	1,0	1,8— 1,8	0,1—0,1	0,5— 1,7	0—0	—	—
	0,008 »	111	6.	710	1,93	0.7— 1,9	0,1—0,3	1,1— 1,1	0,05—0,05	—	—

auf chemische Reize nicht immer gleichartig ansprechen. Ich habe die Überzeugung gewonnen, daß diese Differenz nicht nur durch die verschieden weit vorgeschrittenen bzw. beendeten Rückbildungsvorgänge der Muskulatur bedingt sind, sondern daß auch in diesem Falle individuelle Umstände eine Rolle spielen. Jedenfalls erschwert diese Verschiedenheit der Reaktion das Urteil bei den Wertbestimmungen. Im vorstehenden bringe ich eine Auswahl meiner mit verschiedenen pharmakologischen Agentien gemachten Versuche. Die Methodik ist in dem ersten Teile meiner Arbeit beschrieben; die Menge der Nährflüssigkeit — Ringerlösung — betrug in jedem Falle 70 ccm. Tonus (T), sowie Rhythmus (R) sind gemessen und die erhaltenen Werte zur Beurteilung der Resultate verwandt. In der Tabelle bedeutet das Pluszeichen Zunahme, das Minuszeichen Abnahme und das Plusminuszeichen keine Veränderung der betreffenden Phase.

Sekale-Präparate.

Die Mengen von 0,01 ccm Extr. Sec. corn. und 0,025 ccm Ergopan beeinflussen die beiden Phasen nicht. Die Tonuswirkung des Dialysates beginnt bei 0,1 ccm, wobei R zunächst noch unverändert bleibt. T- und R-Zunahme fängt bei 0,2 ccm an; bei 0,5 ccm ist T positiv und R negativ. Aus diesen, wie aus verschiedenen nachfolgenden Fällen der Tabelle ist ersichtlich, daß beide Phasen auf dieselbe Dosis nicht immer gleichartig antworten. Die Versuche erbringen den Beweis, daß die aktiven Bestandteile des Mutterkorns den größten Teil ihrer wehenfördernden Wirksamkeit im Uterus selber entfalten müssen. Ebenfalls peripher kommt die Tonisierung der vasokonstriktorischen Endapparate und dadurch der Gefäßmuskulatur zustande, wodurch eine Blutdruckerhöhung bedingt wird. Die Uterus- und Gefäßwirkung verursacht das Ergotoxin, außerdem noch die erstere das β-Imidazolyläthylamin (Histamin) und die letztere das p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin). (Meyer und Gottlieb.)

Tenosin Bayer.

Die wässerige Lösung einer Kombination der Chloride jener beiden aktiven Amine. Sämtliche Dosen bewirken eine prompte Tonus- und meist auch Rhythmusvergrößerung, wie ich anderen Orts beschrieben habe. Der Hauptangriffspunkt dieses Mittels ist ebenfalls im Uterus zu suchen.

Verbenalin.

Das krystallinische Glykosid der Verbena officinalis ruft schon in sehr kleinen Mengen, wie ich in einer früheren Veröffentlichung

mitgeteilt habe, eine Zunahme von T und R beim puerperalen Meerschweinchenuterus hervor. Da also auch seine Wirkung eine vorwiegend periphere ist, steht es hinsichtlich seiner pharmakologischen Eigenschaften in enger Beziehung zu den beiden ersten Mitteln.

Hydrastisgruppe.

Hydrastininum hydrochlor. verursacht in den Dosen von 0,004, 0,0045 und 0,005 g eine Abnahme von T und R. Hyberbin, ein synthetischer, in seinem chemischen Aufbau dem obigen sehr ähnlicher Körper beeinflußt die Phasen in dem gleichen Sinne, so daß beide Präparate in ihrer negativen Wirkung vollkommen übereinstimmen. Im Gegensatz dazu haben Kurdinowski, Kehrer und Rübsamen am isolierten Uterus von Katze und Kaninchen, sowie Teilen der menschlichen Gebärmutter mit kleinen Dosen von Hydrastinin Tonussteigerung erzielt, welche bei größeren Gaben ebenfalls in Erschlaffung übergeht. Der puerperale Meerschweinchenuterus antwortet also sofort mit einer Hemmung, der von Katze und Kaninchen zuerst mit einer Erregung und bei einer gewissen Dosis erst in gleicher Weise. Nach meinen Befunden kommt die hämostyptische Wirkung von Hydrastinin und Hyberbin, welche sich bei Uterusblutungen gewisser Provenienz als wertvolle Arzneimittel erwiesen haben, nicht durch Kontraktionen der Uterusmuskulatur zustande. Es muß vielmehr eine auf peripherer Gefäßwirkung in loco morbi, worauf klinische Beobachtungen beim Hyberbin hinweisen, und auf gleichzeitiger Erregung des Vasomotorenzentrums beruhende Erklärung dafür gesucht werden.

Extr. Viburni fluid.

Ein aus der Rinde von Viburnum prunifolium, dem amerikanischen Schneeball, hergestelltes Extrakt, welches bei Hypermenorrhöe verwandt wird. Kleinere und größere Dosen bewirken eine Tonushemmung, die letzteren auch eine Abnahme des R. Erweist sich das Präparat als therapeutisch wirksam, so kann die Deutung des Erfolges nur die gleiche sein, wie bei der Hydrastisgruppe. An diese schließt sich also das Viburnumextrakt eng an.

Hypophysenpräparate.

Nach den experimentellen Befunden von Frankl-Hochwarts und Fröhlichs wurde klinisch bestätigt, daß Extrakte der Hypophysis die Wehentätigkeit anregen und verstärken. Seitdem spielen Extrakte aus dem Infundibularteile therapeutisch eine große Rolle,

welche verschieden hergestellt werden und sich auch in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. Untersucht habe ich das Pituigan Dr. Henning, Pituglandol Grenzach, Glanduitrin Gedeon Richter und die unter dem Namen Hypophysin Höchst im Handel befindliche konstante Lösung der vier Fühnerschen wirksamen krystallisierten Stoffe. Die vier Präparate bewirken bei allen Dosen eine mehr oder weniger energische Tonussteigerung und Rhythmusabnahme; nur das Pituglandol beeinflußt auch den letzteren im positiven Sinne. Fühner fand, daß schon sehr kleine Mengen der wirksamen Substanzen am puerperalen Uterus vom Kaninchen starke Kontraktionen auslösen und erst große Gaben Atmung und Blutdruck zu beeinflussen vermögen. Die Verstärkung der Wehentätigkeit kommt durch einen peripheren, im Uteruskörper gelegenen Angriff zustande. Daß wahrscheinlich auch im Vorderlappen des Hirnanhangs aktive Stoffe enthalten sind, beweist der positive Erfolg, welchen ich mit dem betreffenden Opton am isolierten Meerschweinchenuterus erzielt habe. Die diesbezüglichen Kurven, anderen Orts veröffentlicht, lassen eine charakteristische Veränderung der Form und des Rhythmus erkennen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß diesem durch künstliche Verdauung gewonnenen Präparat Abbauprodukte des Eiweißes beigemengt sind, welche zu dem beobachteten Effekt beitragen, vielleicht denselben bedingen können. Allerdings fand in Übereinstimmung mit mir Schickele eine hämodynamische und Herring eine die Milchdrüse anregende Wirkung des Vorderlappenextraktes. Vom entwicklungsgeschichtlichen und histologischen Standpunkte aus ist es nicht anzunehmen, daß die ektodermale, aus Neuroglia und Bindegewebe bestehende Neurohypophyse selbständig sezerniert. Gegen diese Annahme sprechen auch Beobachtungen in der menschlichen Pathologie, welche von Berblinger und anderen gemacht worden sind. Ihrer Struktur nach kann die aus dem Entoderm hervorgegangene Prähypophyse (Biedl) als das Inkretorgan betrachtet werden, allenfalls auch die Pars intermedia, sofern man diese als einen selbständigen Teil gelten läßt. Es ist nicht unmöglich, daß die aktiven Substanzen, in den beiden epithelialen Abschnitten gebildet, teils direkt in das Blut gelangen, teils auf Sekretbahnen der Neurohypophyse zuströmen und hier ihre spezifische Umänderung erfahren (Berblinger).

Suprarenin Höchst.

Das Hormon des Sympathikus müßte in allen Fällen gleiche Wirkung besitzen. Aber die große Labilität der Substanz und die dadurch während längerer Versuchsdauer verursachte Schwankung der Kon-

zentration bedingt vielleicht einen Teil der sich widersprechenden Untersuchungsergebnisse. Der größere findet aber seine Erklärung durch Sonderheiten der Reaktion, welche nach der Tierart und dem physiologischen Zustande des Organs selbst diesem physiologischen Reizstoffe gegenüber verschieden ist. Am Kaninchenuterus, sowohl im isolierten Zustande wie in continuo, fanden sämtliche Beobachter (v. Frankl-Hochwart, Kurdinowski, Kehrer) eine energische bis zum Tetanus sich steigernde Kontraktionsbewegung. Der Katzenuterus dagegen antwortet im trächtigen Zustande mit Erregung, im virginalen mit Erschlaffung (Dale, Cushny, Kehrer). In Übereinstimmung mit Sugimoto, Adler und Hilz, welche beim graviden und nicht graviden Meerschweinchenuterus stets Hemmung, stellenweise vollständige Erschlaffung fanden, haben auch meine Suprareninversuche am puerperalen Organ, von denen ich in der Tabelle nur ein Beispiel anführe, stets eine Tonusabnahme ergeben.

Nicotinum hydrochloricum.

Die Frage seiner Wirkung interessiert aus toxikologischen Gründen, weil Tabakaufgüsse zu Abortzwecken verwandt werden. Die voneinander abweichenden Angaben der Untersucher erklären sich auf die bereits erörterte Weise; nur glaube ich, daß in diesem Falle der Dosierung eine besondere Wichtigkeit zuzuschreiben ist. Beim Kaninchen fand Franz eine starke Dauerkontraktion; Kehrer bei der Katze im nicht trächtigen Zustande erst Lähmung, dann Erregung, im trächtigen sofortige Erregung; Sugimoto beim isolierten Meerschweinchenuterus bei kleinen Dosen nichts, bei großen einen unbedeutenden Effekt, dagegen nach intravenöser Injektion in situ eine sehr starke Kontraktionswirkung. Beim puerperalen Meerschweinchenuterus habe ich einen zwar positiven, aber ebenfalls nur schwachen Erfolg feststellen können. Die Ergebnisse von Sugimoto und mir berechtigen zu der Schlußfolgerung, daß beim Meerschweinchen der Hauptangriffspunkt des Nikotins kein peripherer ist, sondern in den übergeordneten nervösen Zentren liegen muß.

Atropinum sulfuricum.

Bei diesem Alkaloid spielt ebenfalls die Größe der verwandten Gaben eine bedeutsame Rolle; auch ist der Erfolg verschieden bei Verwendung des Uterus in continuo oder im isolierten Zustande. Beim Organ in situ vermochten Franz und Kurdinowski überhaupt keinen Erfolg nachzuweisen, ersterer fand dagegen bei der überlebenden Gebärmutter eine deutliche Hemmung. Beide Autoren

haben ihre Ganztierversuche an Kaninchen vorgenommen, welche in der Leber und im Blutserum das Atropinmolekül bei oraler Zufuhr sehr schnell in seine unwirksamen Bausteine aufspalten. Wenn diese Entgiftung auch bei intravenöser Injektion versagt, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß sie den negativen Ausfall der in continuo-Versuche mit erklären hilft. An dem isolierten Uterus verschiedener Tiere sah Kehrer bei kleineren und mittleren Dosen Erregung, bei größeren Stillstand der Spontanbewegungen. Dieselbe Beobachtung machte Adler bei der Maus. Sugimoto verzeichnet beim isolierten, graviden und nicht graviden Meerschweinchenuterus Tonuszunahme; im puerperalen Zustande dagegen antwortete derselbe bei meinen Versuchen immer mit einer, wenn auch nicht erheblichen Hemmung. Im allgemeinen ist die Atropinwirkung am isolierten Uterus wenig charakteristisch und energisch. Dagegen vermag das Gift den tonussteigernden Effekt verschiedener Uterina herabzusetzen und bis zu einem gewissen Grade aufzuheben, was ich beim Tenosin nachzuweisen imstande gewesen bin. Daß diese Senkung keine absolute war, erkläre ich mir daraus, daß das Tenosin auch an solchen Stellen angreift, welche für die Atropinwirkung unzugänglich sind.

Die Einstellungsversuche von Uterinis an der überlebenden Gebärmutter von Tieren verfolgen den Zweck, die Brauchbarkeit des betreffenden Präparats für den Menschen zu erproben. Es wirft sich die Frage auf, ob dies durch den Tierversuch allein möglich ist. Meine Auseinandersetzungen geben folgende Antwort. Eine Reihe pharmakologischer Agentien hat ihren Angriffspunkt nicht nur im Uterus, sondern auch im Zentralnervensystem. Solche Eigenschaften lassen sich am exstirpierten Organ ebensowenig ermitteln, wie die Gesamtwirkung des Coffeins am isolierten Herzen. Infolgedessen vertrete ich die Anschauung, daß Wehenmittel prinzipiell richtig nur am Ganztier untersucht werden dürften. Leider sind die diesbezüglichen Methoden wenig einwandfrei, so daß wir bislang wenigstens auf das exstirpierte Organ als Testobjekt angewiesen sind. In diesem Falle erwachsen weitere Schwierigkeiten; ich erinnere an die durch Benutzung verschiedener Tierarten und die physiologischen Zustände des Organs bedingten. Außerdem sind die graphischen Darstellungen sehr weit davon entfernt, ein vollkommenes Bild der Automatie zu geben, ganz abgesehen davon, daß sie ausschließlich die Mechanik des Organs dem Auge sichtbar machen. Vollkommen außer Acht gelassen werden aber die Funktion der Schleimhaut, insbesondere deren Umstellung zur Zeit der Menstruation, die Entstehung even-

tueller, von mir beim puerperalen Meerschweinchenuterus nachgewiesener Reizstoffe oder gar innersekretorischer Vorgänge. Ebensowenig wie diese Erscheinungen läßt sich die lokale Gefäßwirkung, welche bei den Stypticis eine große Rolle spielt, durch Versuche an der überlebenden Gebärmutter studieren. Erst in letzter Zeit (Joachimovits) hat man seine Aufmerksamkeit der Sekretion der Uterusdrüsen zugewandt und dieselbe pharmakologisch zu beeinflussen versucht. Weit davon entfernt, sämtliche physiologischen Momente in den Kreis der Beobachtungen zu bringen, hat man experimentell erzeugte pathologische Zustände überhaupt nicht in Betracht gezogen. So darf man sich nicht wundern, daß die Übertragung der am Tieruterus gewonnenen Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen die gleiche Enttäuschung erzeugen kann wie in anderen Fällen. Ich erwähne das Urethan, dessen Wirkung infolge der glücklichen Kombination seiner narkotischen Kohlenwasserstoffgruppe mit der Blutdruck erhöhenden und Atemzentrum erregenden Amidogruppe beim Kaninchen vorzüglich, beim Menschen aber unsicher ist. Ebenso eignet sich das Helleborein für experimentelle Zwecke gut, während bei den klinischen Versuchen kleine Dosen wirkungslos sind und größere Durchfälle erzeugen, ohne die Herztätigkeit und Diurese in dem gewünschten Sinne zu beeinflussen. Diesen Erfahrungen entsprechen einige Beobachtungen bei den Uterinis. Das Verbenalin hat sich bei meinen Versuchen als ein sicheres, wenn auch nicht sehr starkes Uterustonikum erwiesen, bei der klinischen Verwendung aber versagt. Die Hypophysenpräparate sind beim puerperalen Meerschweinchenuterus nicht imstande, so erhebliche Steigerungen der Spontanbewegungen auszulösen wie z. B. das Ergopan, haben sich aber bei anderen Phasen des tierischen Organs und beim Menschen als außerordentlich aktiv gezeigt. Noch komplizierter werden die Verhältnisse, wenn man die durch Krankheit veränderten Zustände beim Menschen mit den normalen des Tieres gleichstellt. Obwohl nach den Thust-Schönfelderschen Untersuchungen das Hyberbin eine erhebliche allgemeine Blutdrucksteigerung auslöst, ist nach den Forstschen Beobachtungen mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es das Maximum seiner Vasokonstriktion nur im Bereiche einer entzündlichen Hyperämie erzielen kann. Auf Grund dieser Tatsachen habe ich folgende Überzeugung gewonnen. Vergleichende Untersuchungen verschiedener pharmakologischer Agentien sind ebensowenig wie beim Herzen am tierischen Uterus statthaft, weil die Ergebnisse aus den klargelegten Gründen wissenschaftlich unrichtig sein würden. Dagegen halte ich es für möglich, ein und

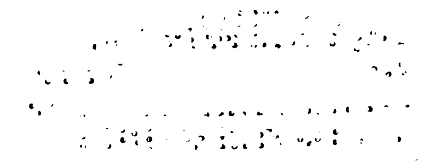
4*

dasselbe, bereits klinisch erprobte Präparat unter nachstehenden Bedingungen am isolierten Tieruterus fortlaufend auf seine Wertigkeit einzustellen. Ein geübter Untersucher muß mit derselben Methode am überlebenden Organ derselben Tierart im gleichen physiologischen Zustande die Dosis valens minima bestimmen und Reihenversuche — aber nicht an demselben Objekte — vornehmen, um die durch die individuelle Reaktion bedingten Fehler nach Möglichkeit auszuschalten. Aber auch diese Resultate sind als nicht vollkommen zu bezeichnen, weil nur die Tonus- und Rhythmuswirkung ins Auge gefaßt und alle anderen pharmakologischen Eigenschaften außer Acht gelassen werden. Vielleicht gelingt die Lösung des Problems am Menschen mit Hilfe der weiter auszubauenden externen Hysterographie (Rübsamen), nachdem man vorher an überlebenden Stücken der menschlichen Gebärmutter oder ihrer Tuben das Mittel standardisiert hat. Diesen Vorschlag halte ich für wissenschaftlich begründet, weil nach den Untersuchungen von Rübsamen und Kligermann die genannten Teile zur Erkennung pharmakologischer Wirkungen in einwandfreier Weise sich eignen.

Literatur.

Adler, Beiträge zur Pharmakologie der Beckenorgane. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 248. — Backmann, Die Erregung des überlebenden Uterus und Darmes durch Organextrakte und -dialysate. Arch. f. d. ges. Physiologie 1921, Bd. 189, S. 261. — Berblinger, Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion. Virchows Archiv 1920, Bd. 228, S. 153. — Derselbe, Hypophyse und Zwischenhirn. Verhandl. d. D. Patholog. Ges. Göttingen 1923. — Biedl, Physiologie u. Pathologie d. Hypophyse. Ref. a. d. Kongresse f. i. Med. 1922. — Dahl (in Müller), Das vegetative Nervensystem 1920, S. 201. — Embden, Über den Chemismus der Säurebildung bei der Muskeltätigkeit. Zentralbl. f. Physiologie 1914, Bd. 28, S. 747. — Forst, Hyberbin, ein neues Hämostyptikum. Deutsche med. Wochenschrift 1923, Nr. 29. — v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins an dem sympathischen und autonomen Nervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 347. — Franz, Studien zur Physiologie des Uterus. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1904, Bd. 53, S. 361. — Fröhlich und Pick, Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Pepton in bezug auf das vegetative Nervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 23. — Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung des Hypophysins. Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 76, S. 232. — Herring, Further observations upon the comparative anatomy and physiology of the pituitary body. Quart. Journ. of exp. Phys. 1913, Bd. 6. — Hilz, Vergleichende experimentelle Untersuchungen von Tyramin und Suprarenin an dem überlebenden Darm und Uterus verschiedener Säugetiere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 94, S. 129. — Holste, Über das Päonia-Alkaloid. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1916, Bd. 18, S. 6 und 20. — Derselbe, Das Verbenalin.

Ebenda 1918, Bd. 19, S. 483. — Derselbe, Zur Physiologie der Uterusbewegung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 96, S. 1. — Joachimovits, Zur Pharmakologie der Uterusschleimhaut. Ebenda 1923, Bd. 97, S. 202. — Kehrer, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gyn. 1907, Bd. 81, S. 160. — Kochmann, Zur Wertbestimmung der Hypophysenpräparate und anderer Wehenmittel. Hoppe-Seilers Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1921, Bd. 115, S. 305. — Kochmann und de Veer, Pharmakologie des Uterus. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 32. — Kurdinowski, Physiologische und pharmakologische Versuche an der isolierten Gebärmutter. Arch. f. d. ges Physiologie 1904, Suppl.-Bd., S. 323 und Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 18, S. 3. — Landois-Rosemann, Lehrbuch d. Physiologie d. Menschen 1923, S. 501. — Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie 1920, S 248. — Plate, Allgemeine Zoologie u. Abstammungslehre 1922, S. 407. — Rübsamen und Kligermann, Pharmakologische Untersuchungen an dem überlebenden menschlichen Uterus und Tubenmuskulatur. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1912, Bd. 72, S. 272. — Rübsamen, Die externe Hysterographie als klinische experimentelle Testmethode für die Bestimmung der Wertigkeit von Wehenmitteln. Arch. f. Gyn. 1920, Bd. 112, S. 459. — Schickele, Über die Herkunft der blutdrucksteigernden Substanz in der Hypophysis. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1913, I, S. 545. — Spiro, Über Ergotamin. Schweizerische med. Wochenschr. 1921, Nr. 32. — Sugimoto, Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 26. — Thust-Schönfelder, Klinische Untersuchungen über die Wirkung des Hyberbins. Inaug.-Diss. Jena 1922. — Trendelenburg und Borgmann, Titrierung von Hypophysenextrakt am ausgeschnittenen Uterus. Biochemische Zeitschr. 1920, Bd. 106, S. 239.



V.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. B.

Vergleichende Untersuchungen der entgiftenden Funktion der Leber von jungen, ausgewachsenen und ernährungsgestörten Kaninchen.

Von

Dr. **Hugo Meyer** und Priv.-Doz. Dr. **Erich Rominger**.

(Eingegangen am 22. X. 1923.)

Die vergleichende Betrachtung der Wirkung von Arzneimitteln und Giften bei Kindern und Erwachsenen lehrt, daß sich der wachsende Organismus manchen Giften gegenüber, auch wenn sie in seinem geringeren Körpergewicht entsprechenden absolut kleineren Dosen verabreicht werden, sehr viel empfindlicher zeigt, als der ausgewachsene, während er umgekehrt andere in sehr viel höheren relativen Dosen verträgt[1]). Diese verschiedene Giftempfindlichkeit in den zwei verschiedenen Altersstufen ist zweifellos geeignet, das allgemeine pharmakologisch-biologische Interesse zu beanspruchen, sie ist aber naturgemäß in erster Linie für uns Kinderärzte ein Forschungsgegenstand von größter Wichtigkeit. Es handelt sich dabei nicht allein um die praktische Bedeutung der verschiedenen Giftempfindlichkeit, die allerdings erst durch eine recht grobe Empirie erwiesen ist, als vielmehr um die Frage nach den Grundlagen dieser Besonderheiten des wachsenden Organismus. Wir sehen gerade im Kindesalter häufig Krankheitsbilder, die wie die Diphtherie bakterielle Intoxikationen darstellen, oder aber wie die Toxikosen ernährungsgestörter Säuglinge bis ins Einzelne Vergiftungen gleichen, ohne daß wir heute in der Lage wären, die Art des veranlassenden Giftes anzugeben. Vom allgemein toxikologischen Standpunkt aus betrachtet, liegt beim jungen

1) Eine Zusammenstellung der bisher bekannt gewordenen Besonderheiten der Arzneimittelwirkungen im Kindesalter hat der eine von uns (Rominger) in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderheilkunde in dem Abriß: »Pharmakologisches für den Kinderarzt« zu liefern versucht.

Kind geradezu eine Vergiftungsbereitschaft vor, die wir beim Erwachsenen in dieser Art nicht kennen.

Diese eigenartige Giftresistenz einerseits und Vergiftungsbereitschaft andererseits erfordert umfangreiche Untersuchungen über die verschiedene Giftempfindlichkeit des wachsenden Organismus. Derartige exakte Untersuchungen über die Giftwirkungen an wachsenden und ausgewachsenen Tieren liegen in der experimentellen Pharmakologie nur sehr vereinzelt, aber auch in der pädiatrischen Literatur nur in einigen Sonderfragen vor.

Im Folgenden möchten wir nun über Versuche berichten, die wir in der Absicht angestellt haben, uns einigen Einblick in das Wesen der Giftempfindlichkeit des wachsenden Organismus zu verschaffen.

Von den verschiedenen Vorgängen, die beim Zustandekommen einer Vergiftung ganz allgemein eine ausschlaggebende Rolle spielen, war es namentlich einer, der beim wachsenden Organismus Besonderheiten versprach, nämlich der Entgiftungsprozeß in der Leber.

Gerade bei den oben genannten Toxikosen der Säuglinge im Verlauf akuter und chronischer Ernährungsstörungen wird immer wieder die Annahme gemacht, daß die Vergiftung eine Folge eines Daniederliegens der Gesamtleberfunktionen sei. Hinweise auf eine Herabsetzung der Leistungen der Leber gaben insbesondere die Feststellungen von Schlutz und neuerdings von Hecht und Nobel über die Kampferglykuronsäuresynthese. Diese ist nach den genannten Autoren bei schwer ernährungsgestörten Säuglingen zum Teil mangelhaft. Bestände die Annahme zu Recht, daß allgemein die entgiftende Funktion der Leber bei ernährungsgestörten jungen Individuen beeinträchtigt ist, so wäre damit die oben angedeutete Vergiftungsbereitschaft zu erklären. Hängt aber die verschiedene Giftempfindlichkeit überhaupt mit der geringeren oder größeren Entgiftungsleistung der Leber zusammen, so müssen sich hier Unterschiede zwischen jungen und ausgewachsenen Organismen ergeben. Von dieser Überlegung ausgehend untersuchten wir systematisch die Entgiftungsvorgänge der Leber von jungen gesunden, ausgewachsenen und von ernährungsgestörten Kaninchen und zwar in Durchströmungsversuchen an der überlebenden Leber.

Als Gift wählten wir das Strychnin, von dem bekannt ist, daß es in der Leber normalerweise fixiert wird (Rothberger und Winterberg), dessen exakter Nachweis noch in hohen Verdünnungen möglich ist und von dem wir nach den klinischen Erfahrungen wissen, daß es vom jungen wachsenden Organismus in relativ hohen Dosen vertragen wird. Einer größten Einzelgabe von 0,005 g beim Erwachsenen

steht eine solche von 0,0005 g beim Säugling gegen Ende des ersten Jahres gegenüber, also ein Zehntel, und im Kleinkindesalter ein Fünftel der therapeutischen Erwachsenendosis, die nach unseren Erfahrungen noch beträchtlich überschritten werden kann, ohne Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Für eine besondere Toleranz des jungen wachsenden Organismus dem Strychnin gegenüber sprechen auch die Tierversuche von Gusserow und Falck. Gusserow spritzte vier neugeborenen Kaninchen je 0,012 g Strychnin und erzielte damit bei allen Tieren zwar Streckkrämpfe, sah sich aber alle vier erholen. Falck und Behrend Lau fanden die krampferzeugende Dosis bei neugeborenen Hunden gleich der doppelten gewöhnlichen, bei 10 Tage alten war sie noch 1,4 mal höher, während 30 Tage alte Hunde gleich den ausgewachsenen reagierten.

Das Strychnin gehört nun außerdem zu den krampferzeugenden Giften, die uns Kinderärzte naturgemäß besonders interessieren und zwar ist es unter diesen Krampfgiften dasjenige, dessen Wirkungstypus am eingehendsten erforscht und bekannt ist. Weiterhin erschien es auch deshalb für unsere Versuche besonders geeignet, weil es im Organismus zwar fixiert, aber nicht zersetzt wird.

Methodik.

Zur Durchströmung benutzten wir den von E. v. Skramlik (Pflügers Arch. Bd. 180, S. 1) angegebenen Apparat, den wir für unsere Zwecke modifizierten. Da wir zur Durchströmung das Blut der Versuchstiere verwendeten und es bei kleineren Tieren oft schwierig ist, genügende Blutmengen zu gewinnen, mußte das Fassungsvermögen des v. Skramlikschen Durchströmungsapparates herabgesetzt werden. Zu diesem Zwecke ersetzten wir das »Hauptgefäß« (siehe oben angegebene Arbeit) von 90 ccm Inhalt durch ein nur etwa 10 ccm fassendes Gefäß. Wir konnten nun mit einer Flüssigkeitsmenge von etwa 50 ccm arbeiten. Auch die Arterialisation des Blutes geschah in anderer Weise wie beim Originalapparat. Aus dem »oberen Gefäß« wurde die Durchströmungsflüssigkeit durch ein etwa 30 cm langes mit Glasperlen gefülltes Rohr geleitet, das in umgekehrter Richtung mit Sauerstoff durchströmt wurde. Wir überzeugten uns durch Blutgasbestimmung davon, daß auch stark venöses Blut beim Durchströmen des Rohres vollkommen arterialisiert wurde. Bei dieser Anordnung wird auch jedes störende Schäumen des Blutes vermieden.

Der Gang der Versuche war folgender: Das Tier wurde mit Äther narkotisiert und aus den freipräparierten Halsschlagadern entblutet. Das Blut wurde durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert, mit Normosal im Verhältnis 1 : 1 vermischt und mit einer bestimmten Menge einer Strychninlösung versetzt, so daß die Menge des Strychnins in der Durchströmungsflüssigkeit 0,1 mg pro Kubikzentimeter betrug. Gleichzeitig geschah die Präparation der Leber in der üblichen Weise: Nach Freilegung der Leber wurden in die obere Hohlvene, sowie in die Pfortader Kanülen eingebunden,

die untere Hohlvene, die Leberarterie und der Gallengang unterbunden und die Leber nach Durchtrennen ihrer Verbindungen herausgenommen. Zur Entfernung von Gerinnseln wurde die Leber mit Normosal durchspült und dann in den Durchströmungsapparat gebracht.

Die Durchströmung geschah bei einer Temperatur von 37—38° und wurde eine bestimmte Zeit (meist 30 Minuten) lang durchgeführt. Das Sekundenvolumen betrug bei den meisten Versuchen 0,2—0,7 ccm, nur bei den ersten drei Versuchen war es höher: 1,3—1,7 ccm. Im Verlaufe eines Versuches änderte sich das Sekundenvolumen nur unbeträchtlich. Der am Manometer abgelesene Druck schwankte bei den verschiedenen Versuchen zwischen 18 und 21 mm Hg. Bei den meisten Versuchen war die Leber vollkommen dicht, nur bei einigen leckte sie tropfenweise, was den Versuch jedoch nicht störte.

Nach Beendigung der Durchströmung wurde das gesamte Blut aus dem Apparat herausgenommen, durchgemischt und auf seinen Strychningehalt mit einer Probe nichtdurchströmten Blutes desselben Tieres verglichen.

Zum Strychninnachweis bedienten wir uns der biologischen Methode am Frosch. Einer Serie von 4—6 Fröschen wurde jedesmal das zu untersuchende Blut in steigenden Mengen eingespritzt und die Dosis festgestellt, bei der eben Tetanus auftrat. Dabei stellte es sich als zweckmäßig heraus, die Dosen so festzustellen, daß jede Dosis nur zwei Drittel höher war als die vorhergehende. Außerdem wurden die Mengen pro Gramm Körpergewicht des betreffenden Frosches berechnet. Die so bestimmte Dosis enthielt natürlich bei Blut mit verschiedenem Strychningehalt annähernd dieselbe Menge Strychnin; und auf diese Weise ließ sich berechnen, welcher Bruchteil des ursprünglichen Strychningehaltes im durchströmten Blute noch vorhanden war. Weiterhin liessen sich auch die absoluten, aus dem Blute verschwundenen Strychninmengen angeben. Ein Beispiel möge dies erläutern.

Tabelle 1.

	Vor der Durchströmung					
Frösche	1	2	3	4	5	6
ccm Blut pro Gramm Frosch	0,0003	0,0005	0,00083	0,00138	0,00228	0,0038
	kein Tetanus	kein Tetanus	Tetanus	Tetanus	Tetanus	Tetanus

	Nach der Durchströmung			
Frösche	1	2	3	4
ccm Blut pro Gramm Frosch	0,001	0,00166	0,00276	0,00456
	kein Tetanus	kein Tetanus	Tetanus	Tetanus

Man sieht: Vor der Durchströmung ist die geringste Tetanus erzeugende Dosis (pro Gramm Frosch) 0,00083, nach der Durch-

strömung 0,00276. Daraus ergibt sich, daß etwa 75% des ursprünglich vorhandenen Strychnins verschwunden sind. Wir überzeugten uns durch einige Vorversuche von der Brauchbarkeit dieser Methode. Es zeigte sich, daß von einer bestimmten Dosis an tetanische Krämpfe auftraten, unterhalb dieser Dosis dagegen nicht.

Wir ließen für die Ermittelung der im eingespritzten Blut vorhandenen Strychninmenge nur das Eintreten einwandsfreier Streckkrämpfe gelten. Die Zeichen der Übererregbarkeit erwiesen sich als zu unsicher, um aus ihnen auf die verabreichte Dosis schließen zu können. Auch die Latenz bei der Krampfwirkung ist nach unseren Beobachtungen nur im allgemeinen dieselbe nach ein und derselben Dosis; in einzelnen Fällen kommt es nämlich vor, daß auch bei der von uns geübten Dosierung genau pro Gramm Körpergewicht Frosch, das Tier mit der nächstgrößeren Gabe vor dem mit der kleineren in Tetanus verfiel. Deshalb war für uns nur das Eintreten von Tetanus überhaupt maßgebend. Da die Empfindlichkeit der Frösche, wie wir uns überzeugten, nicht nur nach der Art (Sommerfrösche sind empfindlicher als Winterfrösche, Falk, Schauenstein, Ranke, Pickford) und Jahreszeit, sondern sogar von Woche zu Woche, offenbar entsprechend der Witterungs- und Ernährungsverhältnisse eine wechselnde ist, so führten wir die oben geschilderte sehr umständliche und heute auch sehr kostspielige Methode der langen Kontrollserien pünktlich durch.

Daß das Strychnin wirklich durch die Leber und nicht etwa durch irgendwelche Blutbestandteile zum Verschwinden gebracht wird, ergab sich aus einem Versuche, den wir in genau derselben Weise, nur ohne Einschaltung einer Leber, in den Kreislauf anstellten. Nach einer 30 Minuten dauernden Durchströmung zeigte das Blut keinerlei Abnahme des Strychningehaltes.

Dieser Nachweis war notwendig, weil entgegen der ursprünglich von Dragendorff und seinem Schüler Masing gemachten Feststellung, daß das Strychnin aus dem Blut hauptsächlich in der Leber abgelagert und dort aufgespeichert werde, Ipsen sich nachdrücklich dafür eingesetzt hat, daß das Blut der eigentliche Träger des Giftes sei und der Strychningehalt der einzelnen Organe dem Blutgehalt proportional sei. Es wird hierauf noch im Folgenden einzugehen sein.

Außerordentlich wichtig bei derartigen Versuchen ist ferner die Frage, ob die Zellen des durchströmten Organs auch tatsächlich am Leben sind, mit anderen Worten, ob das Organ tatsächlich ein überlebendes ist. Daß dieses der Fall ist, dafür gibt es zwei Anhaltspunkte: erstens das Undichtwerden der Leber beim Absterben, und

zweitens der Verbrauch von Sauerstoff und die Produktion von Kohlensäure. Wie schon oben erwähnt, war die Leber bei den meisten Versuchen vollkommen dicht, und nur in einigen leckte sie tropfenweise, was sich jedoch ganz gut mit kleinen Rissen in der Leberoberfläche erklären läßt. Ferner war das aus der Hohlvene austretende Blut stets stark venös, während das in die Leber eintretende Blut hellrot aussah. Sauerstoff- und Kohlensäurebestimmungen nach der Barcroft-Haldaneschen Methode, die wir an dem Blute vor und nach Durchgang durch die Leber vornahmen, bestätigten die aus dem Aussehen des Blutes gemachten Schlüsse. Wir konnten also mit gutem Grund annehmen, daß sich die Leberzellen bei unseren Versuchen in lebendem Zustande befanden.

Bei der Erzeugung von Ernährungsstörungen bei unseren Versuchstieren hielten wir uns an die von Moll seiner Zeit mitgeteilte Methode. Wir erzielten, allerdings unter manchen Tierverlusten, bei jungen Kaninchen, die in sauber gehaltenen Käfigen, frei von Heu und Stroh, mit Hafermilch ($^1/_4$ l Wasser, $^3/_4$ l Milch, 2 gehäufte Eßlöffel Hafermehl) allein aufgefüttert wurden, dyspeptische Zustände. Diese heilten unter Heu, Grünfutter und Hafer meist schnell ab. Durch erneute Hafermilchfütterung gelang es uns, die Tiere ganz allmählich in einen Zustand der Atrophie zu bringen, genau nach der Art und Weise, wie es uns Herr Geheimrat Moll in seinen liebenswürdigen Ratschlägen, für die wir ihm auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen, es angegeben hat. Dieser Zustand deckt sich vollkommen mit dem von Dieckerhoff eingeführten Begriff der Darrsucht der Pflanzenfresser. Er entwickelt sich nach Hutyra-Marek als Folgezustand einer Fütterung mit gehaltlosem Futter oder einseitiger Fütterung mit Futter von genügendem Energiegehalt. Die Tiere nehmen nur unregelmäßig an Gewicht zu, bleiben aber immer mehr und mehr hinter den Kontrolltieren im Gewicht zurück, bekommen Durchfälle und Meteorismus und gehen, wenn sie nicht schleunigst auf Pflanzennahrung gesetzt werden, im Verfall zugrunde. Der unter sorgfältiger Wartung und Pflege resultierende Endzustand, die Darrsucht, entspricht dem Bilde der Paedatrophie. Die Organe weisen keine anderen Besonderheiten auf als diejenigen, die wir auch an paedatrophischen Kindern finden. Herr Kollege Anders vom Pathologischen Institut Freiburg i. B. hatte die Liebenswürdigkeit, die Organe, namentlich die von uns zur Durchströmung verwandten Lebern zu untersuchen. Es fanden sich zahlreiche vakuolisierte Leberzellen, wie sie bei Hungertieren vorkommen; im übrigen fehlte jeglicher besondere pathologische Befund.

Wenn es auch nicht angeht, die durch einseitige Hafermilchfütterung — bei reiner Milchfütterung gehen die Kaninchen sehr schnell zugrunde — erzeugte Darrsucht ohne weiteres als identisch mit der Paedatrophie der Säuglinge hinzustellen, so ist der beiden Krankheiten letzten Endes zugrunde liegende Zustand doch derselbe, nämlich Hunger. In beiden Fällen handelt es sich ja um Inanitionszustände, die trotz ausreichender Energiezufuhr meist unter Dazwischentreten an sich schnell heilender rezidivierender Dyspepsien allmählich entstanden sind. Von dem reinen Hungertier unterscheidet sich das nach Molls Angaben darrsüchtig gemachte Tier erstens durch die Unfähigkeit, die ihm in genügender Menge angebotenen Kalorien zum Anwuchs auszunützen und zweitens dem Aussehen nach durch den stark meteoristisch aufgetriebenen Leib. Also auch hierin zeigt somit das darrsüchtige Tier dieselben Unterscheidungsmerkmale vom reinen Hungertier, wie der paedatrophische Säugling sie von dem reinen Hungerfall (Pylorusstenose!) bietet. Wir stehen also nicht an, mit Moll den so erzielten Zustand der Darrsucht als einen der Paedatrophie entsprechenden Zustand zu betrachten und zu bezeichnen. Leider verbietet die Druckraumnot eine Wiedergabe der Bilder unserer Versuchstiere.

Ergebnisse der Versuchsanordnung I.

Die Versuche wurden in derselben Weise an ausgewachsenen, gesunden, jungen gesunden und jungen darrsüchtigen Tieren angestellt.

Die folgende Tabelle bringt eine Übersicht über diese Versuche: Es bedeuten die Zahlen in der ersten Kolumne das Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm, in der zweiten das Lebergewicht in Gramm. In der dritten Kolumne sind die Durchströmungszeiten in Minuten angegeben, in der vierten die aus dem Blute verschwundenen absoluten Strychninmengen in Milligramm, und in der fünften und sechsten Kolumne sind diese Strychninmengen pro Gramm Leber bzw. Körpergewicht umgerechnet.

Es zeigt sich zunächst, daß die absoluten verschwundenen Strychninmengen in allen Versuchen auffallend übereinstimmen. Da der Durchströmungsapparat etwa 50 ccm faßt und die Konzentration des Strychnins im Blute 0,1 mg pro Kubikzentimenter betrug, standen der Leber im ganzen etwa 5 mg Strychnin zur Verfügung. Somit ergibt sich, daß in allen diesen Versuchen annähernd das ganze Strychnin aus dem Blute verschwunden ist. Da ferner die Leber verschiedener Tiere ein ziemlich verschiedenes Fassungsvermögen hat, betrug die Menge der Durchströmungsflüssigkeit nicht genau 50 ccm,

Tabelle 2.

	Versuchs-Nr.	Gewicht des Kaninchens	Leber Gewicht in g	Leber Durchblutungszeit in Minuten	Verschwundene Strychninmenge in mg absolut	je g Leber	je g Tier
Ausgewachsen	4	1850	45	30	5,5	0,17	0,00297
	7	3050	125	30	5,6	0,045	0,0018
	11	2635	90	30	4	0.044	0,0015
	13	2350	65	30	5,1	0,09	0,00216
Jung	6	1650	50	60	5	0,1	0,00303
	8	710	45	30	5	0,11	0,007
	9	880	39	90	7,2	0,19	0,0082
	10	1600	65	30′	4,8	0,074	0,003
Darrsüchtig	5	1600	45	30	4,7	0,1	0,0019
	12	900	35	30	3,75	0,1	0,004

sondern manchmal etwas mehr, manchmal etwas weniger. So erklären sich die Abweichungen in den Werten der verschwundenen Strychninmengen von der Zahl 5. Die Leber ausgewachsener, junger und darrsüchtiger Tiere fixieren also bei einem Angebot von etwa 5 mg Strychnin unter den gegebenen Versuchsbedingungen in 30 Minuten die ganze angebotene Menge; sie verhalten sich hierzu völlig gleichartig.

Pro Gramm Lebergewicht berechnet haben dagegen die Lebern ausgewachsener Tiere entsprechend ihrem Gewicht weniger Strychnin fixiert als die anderen. Dasselbe gilt auch bezüglich der Berechnung pro Gramm Körpergewicht. Nun ist es aber möglich, daß sich bei kürzerer Durchströmungszeit andere Verhältnisse ergeben; namentlich könnte es sich zeigen, daß die größeren Lebern dann doch entsprechend mehr Strychnin fixieren, so daß der oben angegebene Unterschied zwischen den Lebern ausgewachsener und junger Tiere wieder wegfiele.

Zu diesem Zwecke wurde ein orientierender Vorversuch unternommen: Es wurde die Leber eines jungen Kaninchens in üblicher Weise mit Strychninblut durchströmt, in Abständen von 8 Minuten eine Blutprobe entnommen und einem Frosch eingespritzt. Dabei zeigte sich, daß der größte Teil des Strychnins bereits bei einmaligem Durchgang durch die Leber verschwindet, und nach 20 Minuten nur noch Spuren Strychnin vorhanden sind. Es wurden daher einige weitere Versuche angestellt mit einmaliger Durchspülung der Leber.

Versuche mit einmaliger Durchströmung.

Versuchsanordnung II.

Die Leber wurde zunächst etwa 10 Minuten lang mit strychninfreiem Blute durchströmt in derselben Weise wie bei den ersten Versuchen. Dies geschah, um bei allen Versuchen möglichst gleiche Bedingungen, besonders hinsichtlich Temperatur und Sauerstoffversorgung herzustellen. Dann wurde das Blut möglichst rasch aus dem Apparat herausgenommen und die Strychninlösung hineingespritzt. Die Konzentration des Strychnins betrug wie bei den früheren Versuchen 0,1 mg pro Kubikzentimeter. Davon wurden 40 ccm des Strychninblutes mit Hilfe der Pumpe des Durchströmungsapparates einmal durch die Leber getrieben und in besonderen Gefäßen in zwei Anteilen aufgefangen. Der erste Anteil von 20 ccm wurde verworfen, da er das vorher in der Leber befindliche strychninfreie Blut enthielt.

Bei Durchspülung von Lebern mit einer Farbstofflösung konnten wir uns davon überzeugen, daß die ersten 15 ccm der durch die Leber gegangenen Flüssigkeit fast das ganze ursprünglich in der Leber vorhandene Blut enthielten und die folgenden Anteile nur noch Spuren davon.

Der zweite Anteil wurde in genau derselben Weise wie bisher auf seinen Strychningehalt an Froschserien untersucht. Das Sekundenvolumen bei der einmaligen Durchströmung wurde immer möglichst gleich gewählt und betrug etwa 0,2 ccm. Die Herausnahme des Blutes aus dem Apparat und die Vorbereitung zur zweiten Durchströmung erforderte ungefähr 2 Minuten.

Ergebnisse der Versuchsanordnung II.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengestellt.

Tabelle 3.

	Versuchs-Nr.	Tiergewicht	Lebergewicht	Verschwundene Strychninmenge in % der ursprünglich vorhandenen
Ausgewachsen	16	3100	80	50
	18	2050	55	50
Jung, gesund	15	1550	40	82
	17	1110	68	82
	19	980	30	75
Jung, darrsüchtig	21	750	47	83
	22	1200	40	83

Wie diese Versuche zeigen, die in allen übrigen Einzelheiten entsprechend der eingangs beschriebenen Methodik durchgeführt wurden, besteht demnach ein Unterschied in der strychninbindenden Fähigkeit der Leber zwischen ausgewachsenen und jungen Tieren. Diese Fähigkeit ist bei jungen Tieren entschieden größer als bei ausgewachsenen, wobei noch zu bedenken ist, daß die Leber junger

Tiere im allgemeinen kleiner sind. Dagegen ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, daß die Leber bei darrsüchtigen Tieren sich anders verhält als bei jungen gesunden.

Diese Fähigkeit der überlebenden Leber des jungen wachsenden Tieres in derselben Zeit mehr Strychnin unwirksam zu machen, als die des ausgewachsenen Tieres, also besser zu entgiften, stellt zweifellos eine bemerkenswerte Besonderheit des jungen wachsenden Organismus dar.

Diese unsere Feststellung läßt sich zwanglos mit den eingangs angeführten Besonderheiten der Strychninwirkung bei jungen Tieren, die bisher bekannt sind, in Beziehung bringen. Die in den Tierversuchen von Gusserow und Falck erwiesene relativ hohe Toleranz neugeborener Tiere dem Strychnin gegenüber erscheint nun durch die besonders hohe Strychninbindungsfähigkeit der Leber junger, nicht ausgewachsener Tiere ohne weiteres verständlich. Jedenfalls ist diese Erklärung stichhaltiger, als die seiner Zeit von Falck gegebene, die darin gipfelt, daß die jüngeren Tiere durch das Strychnin deshalb weniger gefährdet seien, als ihr Atmungsbedürfnis ein geringeres wie das älterer Tiere sei und die Zeitdauer, während welcher ohne Lebensgefahr der Gaswechsel unterbrochen werden kann, bei ihnen eine längere sei. Eine weitere Frage allerdings ist die nach der Krampfempfindlichkeit des Nervensystems. Falck nahm an, daß, da die Zeit der Unempfindlichkeit jüngerer Tiere dem Strychnin gegenüber mit der einer niederen Entwicklungsstufe des Nervensystems zusammenfällt, diese Unreife des Nervensystems hier eine wesentliche Rolle spiele. Diese Annahme steht nun, was das junge Kind angeht, in Widerspruch mit der gerade für das frühe Säuglingsalter geltenden Lehre Soltmanns von der »erhöhten Reflexdisposition«. Ihr zufolge müßte man im Gegenteil annehmen, daß in diesem Alter dem Reflexkrampfgift κατ᾽ ἐξοχήν gegenüber eine besondere Empfindlichkeit bestände. Dies ist aber, wie die klinische Beobachtung lehrt, abgesehen von besonderen Zuständen, nicht der Fall. Auch hier kann man bei der klinischen Anwendung unter normalen Verhältnissen von einer gewissen Strychnintoleranz sprechen (siehe die eingangs erwähnten relativen Dosen!), die in erster Linie eine Folge des hohen Strychninspeicherungsvermögens ist. Daß allerdings der Zustand, sei es der anatomische oder funktionelle des Nervensystems, für die Wirkung von Krampfgiften ganz allgemein außerdem von größter Wichtigkeit ist, kann keinem Zweifel unterliegen. Hiermit kommen wir zur Erörterung unserer Versuche an den darrsüchtigen, jungen Tieren. Diese zeigen hinsichtlich ihrer Strychninbindungsfähigkeit der Leber

keine Abweichungen von den gesunden, jungen Kontrolltieren. In einem gewissen Widerspruch hierzu stünde nun die Tatsache, daß gerade Säuglinge im Stadium der Atrophie Strychnin schlechter vertragen und offenbar auch anderen Krampfgiften gegenüber empfindlich sind. Klinisch kann man jedenfalls beobachten, daß, namentlich gegen das Ende hin, Toxikosen mit Krämpfen besonders häufig auftreten. Soweit eine Analogie mit unseren Versuchen zulässig ist, müßte man annehmen, daß in solchen Fällen die Entgiftungsvorgänge in der Leber nicht gestört sind, sondern daß es sich um eine Krampfdisposition anderer Art, nämlich von seiten des Zentralnervensystems handelt. Verschiedene klinische Tatsachen sprechen dafür, daß wir es hier mit Exsikkationserscheinungen zu tun haben. Nach unseren Versuchen ist es zum mindesten unwahrscheinlich, daß, wie oft angenommen wurde, das Daniederliegen der Gesamtleberfunktionen, namentlich der Giftbindungsprozesse der Leber hier verantwortlich zu machen ist. Es muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben zu entscheiden, ob diese der Leber des jungen Tieres für das Strychnin erwiesene höhere Giftbindungsfähigkeit auch für andere Gifte besteht und welche das sind.

Bevor wir uns solchen Versuchen zuwandten, beschäftigte uns zunächst noch die wichtige Frage nach der Natur der nachgewiesenen Giftbindung.

Aus der umfangreichen Literatur über die Strychninwirkung und Strychninvergiftung, namentlich von gerichtsärztlicher Seite, geht die Tatsache hervor, daß das Strychnin im Organismus in der Hauptsache nicht zersetzt wird wie viele andere Gifte (Literatur siehe namentlich bei Allard 197 Literaturnachweise). Es wird allmählich und wie wir heute berechtigt sind anzunehmen, unverändert mit den Gewebsflüssigkeiten allerdings nicht quantitativ beim Lebenden, namentlich durch den Harn und den Kot (Kuenzer) ausgeschieden. Im selben Sinne sprechen die Beobachtungen über seine Kumulierung bei der therapeutischen Anwendung. Dragendorff und sein Schüler Masing nehmen an, daß das Strychnin aus dem Blute hauptsächlich in der Leber abgelagert und dort aufgespeichert werde; allmählich gelange es in die Zirkulation zurück und würde dann durch die Niere ausgeschieden. Demnach handelt es sich also nur um eine vorübergehende Giftstapelung, also einen reversiblen Prozeß.

Ist, so müssen wir uns fragen, diese Giftbindung nun ein rein physikalisch-chemischer Vorgang, etwa durch Adsorption oder chemische Bindung an irgendwelche Bestandteile der Leber erklärbar, oder ist sie bedingt durch die Lebenstätigkeit der Leberzellen.

Mehrere Tatsachen, die wir teilweise durch besondere Versuche ermittelt haben, sprechen gegen das erstere und für das letztere: 1. Die giftbindende Fähigkeit ist unabhängig von der Lebergröße, da die kleineren Lebern junger Tiere mehr fixieren wie die ausgewachsenen Tiere. 2. Fanden wir, daß bei niedrigerer Temperatur (22°) so gut wie kein Strychnin in der Leber gebunden wird. 3. Wird Leberbrei stundenlang mit einer Strychninlösung in Berührung gelassen, so tritt keine Abschwächung der Strychninwirkung ein. Dagegen genügt einmaliges Durchleiten einer Strychninlösung durch die unversehrte Leber, um 50—80% des Strychnins zum Verschwinden zu bringen; dabei ist die Lösung nur Sekunden lang mit dem Lebergewebe in Berührung. 4. Wird eine mit Strychninblut durchströmte Leber zerrieben, und der Brei Fröschen eingespritzt, so erweist er sich als wirkungslos. Es handelt sich somit um eine spezifische, an die Lebenstätigkeit gebundene Strychninbindung der Leberzelle.

Die Versuche erweisen, daß die sicher überlebenden Zellen (Gaswechsel!) von jungen, wachsenden Kaninchen, auch solche von darrsüchtigen Tieren um ein Beträchtliches mehr an dargebotenem Strychnin zu binden vermögen, als die ausgewachsenen Kaninchen. Diese Strychninbindung erfolgt in der Hauptsache schon bei einmaligem Strychninblutdurchfluß durch die Leber. Diese im Vergleiche zum ausgewachsenen Tier erwiesene höhere Giftbindungsfähigkeit des Lebergewebes stellt eine Besonderheit des jungen wachsenden Organismus dar.

Literatur.

1. Ed. Allard, Viertelj. gerichtl. Med. 1903, Bd. 25, 3. Fol., Suppl.-Hft. 1, S. 234. — 2. Dickerhoff, Zitiert nach Hutyra-Marek, Inaugural-Dissertation. — 3. Dragendorff, Virch. Archiv 1879, Bd. 76, S. 373. — 4. Falk, Viertelj. gerichtl. Med. 1879, Bd. 20, S. 193; 1884, Bd. 41, S. 344. — 5. Falck, Arch. d. ges. Physiol. 1887, Bd. 34, S. 525. — 6. Gusserow, Arch. f. Gynäkologie 1878, Bd. 13, S. 66. — 7. Hecht und Nobel, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922, Bd. 34, S. 42. — 8. Hutyra-Marek, Spez. Pathol. u. Therap. d. Haustiere, Jena 1922, Bd. 2, S. 179. — 9. Jpsen, Viertelj. gerichtl. Med. 1892, Bd. 4, S. 15; 1894, Bd. 14, S. 1. — 10. R. Kuenzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 241. — 11. Masing, Dissertation Dorpat 1868. — 12. Moll, Verhandlg. d. Dtsch. Gesellsch. Kinderheilk. — 13. Pickford, Zitiert nach E. Rapmund, Viertelj. gerichtl. Med. 1911, Bd. 42, 3. Fol. S. 243. — 14. E. Rominger, »Pharmakologisches für den Kinderarzt«. Pfaundler-Schloßmanns Handb. d. Kinderheilkunde, Vogel-Leipzig 1923, Bd. 1, 3. Aufl. — 15. Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1905, Bd. 1, S. 312. — 16. Ranke, Virchows Arch. 1879, Bd. 75, S. 1. — 17. v. Skramlik, Pflügers Arch. 1920, Bd. 180, Nr. 1. — 18. Soltmann, Jahrb. f. Kinderhlkd. 1879, Bd. 11 u. 14, S. 308. — 19. Schauenstein, Vergiftg. in Maschkas Handb. d. gerichtl. Med., Tübingen 1882, Bd. 2. — 20. Schlutz, Zeitschr. f. Kinderheilkd. 1910, Bd. 1, S. 197.

VI.

Aus der Universitäts-Hautklinik zu Tübingen.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan unter besonderer Berücksichtigung des sogenannten Linserschen Gemisches (Neosalvarsan + Sublimat).

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Erich Schmidt,**

Oberarzt der Klinik.

(Eingegangen am 12. X. 1923.)

Es sind jetzt nahezu 4 Jahre vergangen, seitdem Linser die einzeitig kombinierte Behandlungsmethode mit Neosalvarsan und Sublimat in die Therapie der Syphilis eingeführt hat. Die überaus große Anzahl von Publikationen, welche sich mit der Wirksamkeit des Gemisches befassen, lassen einen Schluß zu auf die ausgedehnte Verwendung, welche die Methode bisher erfahren hat. Die größte Zahl dieser Arbeiten beschäftigt sich vor allen Dingen mit klinischen Tatsachen: mit der Wirkung des Gemisches auf die Spirochäten, mit der Beeinflussung der klinischen Erscheinungen und der Wassermannschen Reaktion, mit gelegentlichem Auftreten von Nebenerscheinungen. Ein kleiner Teil nur befaßt sich mit Untersuchungen über die chemischen Umsetzungen, welche bei der Einwirkung des Sublimats auf das Neosalvarsan entstehen. Die Mehrzahl aller Publikationen aber betont die gute Wirkung des Gemisches auf die Spirochäten, die klinischen Erscheinungen und die gute Verträglichkeit der sogenannten Mischspritzen. Nur ein kleiner Teil von Autoren nimmt heute noch eine absolut ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung des Linserschen Verfahrens ein; von diesen verweisen die einen auf die nicht genügend geklärte chemische Zusammen-

setzung des Gemisches, die anderen auf die zu rasche Ausscheidung des intravenös einverleibten Quecksilbers, die dritten auf die Erhöhung der Gefahrenquote, welche durch die gleichzeitige Einführung zweier so differenter Mittel geschaffen wird.

Bezüglich der chemischen Umsetzungen, welche bei der Einwirkung von Neosalvarsan und Sublimat entstehen, haben die Untersuchungen von Rothmann, Schumacher, Binz und Bauer, Kolle, Bülow die nötige Klärung gebracht, und die bisher berichteten guten klinischen und serologischen Resultate mit der einzeitig kombinierten Syphilisbehandlung haben die Bedenken gegenüber der Dauer der Quecksilberwirkung großenteils zerstreut. Dagegen werden Befürchtungen wegen der möglicherweise erhöhten Toxizität des Linserschen Gemisches immer wieder gelegentlich geäußert. Das ist durchaus verständlich, wenn man bedenkt, daß sowohl Sublimat als auch Neosalvarsan für sich allein schwere Störungen, besonders der Nierenfunktion machen können. Wir wissen ja, daß das Sublimat an sich unter Umständen so schwere Läsionen an der Niere hervorrufen kann, daß jegliche Sekretionstätigkeit dieses Organs aufhört und daß später oder gleichzeitig gegebenes Salvarsan, das ja bekanntlich vorzugsweise durch die Nieren eliminiert wird, an der Ausscheidung aus dem Körper verhindert werden kann. Wechselmann hat auf dieser Tatsache die ganze Pathogenese der Salvarsantodesfälle aufgebaut, und es ist immerhin denkbar, daß ein Teil dieser Todesfälle, auch wenn man Wechselmann nicht in allen Punkten folgen kann, so zu erklären ist.

Die grundlegenden Untersuchungen von Schlayer und Hedinger, welche schwere Funktionsstörungen der Niere durch Sublimat und Arsen nachgewiesen haben, gaben für erneute tierexperimentelle Untersuchungen gerade für die hier in Frage kommenden Medikamente einen Fingerzeig in dieser Richtung.

Zum Verständnis der in der vorliegenden Arbeit angestellten Versuche muß ich hier ganz kurz auf die Resultate dieser Autoren eingehen.

Schlayer und Hedinger haben nachgewiesen, daß durch Sublimat und Arsen »zwei in ihrem funktionellen Verhalten verschiedene Arten akuter toxischer Nephritiden existieren, eine tubuläre und eine vaskuläre. Die tubuläre setzt an den Tubulusepithelien ein, zeigt lange Zeit unveränderte oder sogar vermehrte Gefäßtätigkeit und Wasserausscheidung bei schwerer anatomischer Destruktion. Erst sekundär findet sich eine Schädigung der Gefäße. Die vaskuläre setzt an den Gefäßen ein und führt rapide zu ihrer völligen

Insuffizienz mit Vernichtung der Wasserausscheidung bei auffallend geringem anatomischen Befund.«

Für das Salvarsan und Neosalvarsan hat Alwens dann nachgewiesen, daß beide als Arsenpräparate, in genügend hohen Dosen gegeben, sich genau so verhalten wie das Acidum arsenicosum, mit dem Schlayer und Hedinger ihre Versuche angestellt hatten.

In Anbetracht dieser Ergebnisse war meine Fragestellung für die vorliegende Arbeit die folgende:

1. Wird bei der Mischspritze durch die Einführung des Sublimats die Salvarsan- bzw. Arsenkomponente in ihrer Toxizität erhöht,

2. oder tritt etwa die Hg-Komponente des Gemisches durch ihre Umwandlung in kolloidales Quecksilber besonders deutlich hervor?

Mit anderen Worten: Handelt es sich bei der Prüfung des Linserschen Gemisches im Tierversuch bei Einverleibung toxischer Dosen vornehmlich um eine Schädigung des Gefäßapparats der Niere oder der Tubuli? Kommt etwa durch das intravenös gegebene Quecksilber eine so schwere Schädigung der Tubuli und sekundär auch der Gefäße zustande, daß das gleichzeitig gegebene Salvarsan nicht mehr ausgeschieden werden kann?

Diese ganze Art der Fragestellung bewegt sich also in ganz anderer Richtung als die bei der Beurteilung der Mischspritzen bisher üblichen. Die Antwort wird also auch nicht in dem Sinne zu geben sein, daß etwa je nach dem Vorherrschen der Salvarsan- oder der Sublimatkomponente mehr eine Beeinflussung der Spirochäten oder der klinischen Erscheinungen durch das Gemisch erwartet werden dürfte. Überhaupt möchte ich hier von vornherein betonen, daß ich aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen keine weitgehenden Analogieschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen ziehen möchte, jedenfalls keine weiteren, als sie bei aller Vorsicht und Reserve gezogen werden dürfen.

Ehe ich nun auf die Methodik meiner Untersuchungen und ihre Ergebnisse eingehe, seien zuvor noch einige kurze Bemerkungen über die Funktion der Niere überhaupt, soweit sie als Grundlage für die hier angewandte Methode in Betracht kommt, gestattet.

Aus physiologischen und pharmakologischen Arbeiten wissen wir, daß für die Funktion der Niere neben einigen anderen Faktoren, wie Rückresorption und Sekretion in den Tubuli, maßgebend sind der allgemeine Blutdruck und die Stromgeschwindigkeit des Blutes in der Niere. Beide Faktoren sind neben der Feststellung von Menge und Sekretionsgeschwindigkeit des sezernierten Urins für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Organs in Betracht zu ziehen.

Als Grundbedingung für die Diurese werden nun nach den Auffassungen von Heidenhain und Ludwig besonders vom Kliniker Vorgänge in den Gefäßen und der in diesen herrschenden, vom augenblicklichen Zustande der Gefäße abhängenden Zirkulation angenommen. Das heißt, man erwartet bei Erweiterung der Nierengefäße eine vermehrte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und eine davon abhängige Urinsekretion und umgekehrt. Die Untersuchungen von Gottlieb und Magnus, Löwi u. a. haben jedoch bewiesen, daß ein so hochgradiger Parallelismus zwischen Nierengefäßdilatation und Harnabsonderung, wie er häufig angenommen wird, nicht besteht, ja daß sogar Diurese ohne jegliche nachweisbare Gefäßerweiterung zustande kommen kann. Andererseits aber sehen wir bei starker Gefäßkontraktion, wie sie z. B. unter Adrenalin- und Pituitrinwirkung beobachtet wird, ein häufig paralleles Zurückgehen der Diurese mit der Gefäßverengerung.

Feststehend jedenfalls ist nach den Untersuchungen von Schlayer und Hedinger, daß da, wo der Gefäßapparat hochgradig erkrankt ist, eine Diurese auf entsprechende Reize nicht mehr eintritt, daß da, wo nur das Tubulusepithel erkrankt ist, auf dieselben Reize eine Harnabsonderung, zum Teil sogar in verstärktem Maße, erfolgen kann. Dementsprechend bin ich bei den vorliegenden Untersuchungen dem Schlayerschen Gedankengange gefolgt, indem ich durch den Effekt bestimmter Reize auf das Gefäßsystem der Niere die Intaktheit oder die Läsion des Gefäßapparats und der Tubuli festzustellen suchte. Ich habe, um möglichst Vergleichsresultate zu den Schlayerschen Untersuchungen zu bekommen, auch genau dieselben Reize angewendet, die den oben genannten Autoren als Prüfung für die Funktion der Niere dienten. Dementsprechend verwendete ich als Diuretika 5%ige Kochsalz- und Coffeinlösung, als gefäßkontrahierende Reize Adrenalin (1 Tropfen der 1‰igen Lösung in 0,5 ccm 0,9%iges Kochsalz) und Einblasen von Tabakrauch in die Nase der Versuchstieres.

Verschieden von der Versuchsanordnung von Schlayer und Hedinger war nur die Methode zur Bestimmung der Gefäßkontraktion. Die beiden Autoren, denen auch Alwens bei seinen Versuchen gefolgt ist, bedienten sich zur Bestimmung der Gefäßbeeinflussung durch die oben erwähnten Reize der Plethysmographie, indem sie an der linken Niere das Cohnheim-Roysche Onkometer anlegten und aus der Volumzunahme oder -verminderung der Niere auf Gefäßdilatationen oder -kontraktionen schlossen. Gegen diese Methode sind vielfach Bedenken erhoben worden. Sie gibt zunächst keinen

Aufschluß über die Blutverteilung in der Niere; auch kann, worauf Löwi, C. Jakobj u. a. hinweisen, ohne daß das Nierenvolumen zunimmt, die Gefäßweite und damit die Blutdurchströmung auf Kosten der anderen komprimierbaren Teile der Niere wachsen. Löwi versuchte nun durch Feststellungen der Farbe des Nierenvenenblutes einen Schluß auf die Durchströmungsgeschwindigkeit zu ziehen. Er fand, daß unter Coffeinwirkung, bei der eine Gefäßerweiterung und ein vermehrter Blutdurchfluß angenommen wird, das Nierenvenenblut entschieden heller, fast arteriell aussah gegenüber der dunklen venösen Farbe vor der Einwirkung des Mittels. Landergren und Tigerstedt verwendeten zur Messung der Blutdurchströmung in der Niere die sogenannte Stromuhr; Jakobj, Richards und Plaut machten Durchströmungsversuche an der isolierten, überlebenden und künstlich durchströmten Niere. Man wird gegen diese Methoden nicht ganz mit Unrecht den Einwand erheben, daß sie entweder nicht exakt genug seien oder den Verhältnissen im Organismus doch nicht ganz entsprächen.

Die genaueste bisher bekannte Methode zur Bestimmung der Durchströmungsgröße in der Niere scheint die von Barkroft und Brodie angegebene zu sein, welche die Größe der Nierendurchblutung direkt am lebenden Tier maßen, indem sie das Nierenvenenblut von Zeit zu Zeit in die untere Vena cava ableiteten und an einer genau geeichten Pipette mit der Stoppuhr die Zeit maßen, welche das Blut zum Durchströmen eines bestimmten Zeitabschnittes brauchte.

Den Hinweis auf diese Methode verdanke ich Herrn Prof. Gottlieb-Heidelberg. Ihm, Herrn Prof. Freund, Herrn Prof. Otfried Müller, Herrn Prof. Trendelenburg und Herrn Prof. Schmincke danke ich auch an dieser Stelle nochmals bestens.

Methodik.

Mit der folgenden Methode ist meines Wissens in Deutschland kaum gearbeitet worden. Sie wurde 1905 von Barkroft und Brodie angegeben, 1920 von Tamura und Miwa modifiziert und 1921 von Cushny und Lambie mit einer weiteren Modifikation zum Studium der Wirkung der Diuretika angewandt.

Versuchstiere waren Kaninchen von 1450—2700 g Gewicht und von derselben Rasse, die gleiche Fütterung — Rüben und Grünfutter — erhalten hatten. Verwendet wurden nur Tiere, deren Harn bei vorheriger

Prüfung keine pathologischen Bestandteile enthielt. Als Narkotikum erhielten sie $^1/_2$ Stunde vor Beginn der Operation 1,25 g Urethan in $20^0/_0$iger Lösung subkutan.

Zuerst wird eine Kanüle nach den bekannten Regeln in die A. carotis eingeführt und der Blutdruck bestimmt. Eine zweite Kanüle zur Injektion größerer Flüssigkeitsmengen wird in die Jugularis externa eingebunden. Bei Tieren, welche genügend gute Venen an den Ohren hatten, erfolgte die Injektion in die äußere Randvene des Ohres.

Dann wird die Bauchwand in der Medianlinie vom unteren Ende des Sternum bis zum Os pubis durchschnitten. Die A. mesenterica inferior wird in der Nähe ihrer Austrittsstelle aus der Bauchaorta doppelt ligiert und durchtrennt. Dann wird der Mastdarm abgebunden und abgeschnitten. Die Darmschlingen werden nun auf die rechte Seite des Tieres herübergelegt, so daß man die A. mesenterica superior erreichen kann. Sie wird frei präpariert, doppelt ligiert und durchschnitten. Ebenso wird der oberste Ast der Bauchaorta, die A. coeliaca, doppelt unterbunden und durchtrennt. Alsdann erfolgt sorgfältige Präparation der Pfortader, die ebenfalls doppelt ligiert und durchtrennt wird, und schließlich bindet man den Magen an der Cardia ab. Er wird vom Ösophagus abgetrennt und sämtliche Bauchorgane — Magen, Darm, Pankreas und Milz — unter Schonung beider Nieren und der Nierengefäße entfernt. Nur die Leber bleibt in situ. Bei der ganzen Operation ist darauf zu achten, daß die Nieren und ihre Gefäße nach Möglichkeit unberührt bleiben und nicht gedrückt werden.

Nun wird die Zirkulation des Hinterkörpers durch Unterbindung der Aorta dicht unter dem Abgange der linken Nierenarterie ausgeschaltet und die V. cava inferior in der Strecke von der Vereinigungsstelle der Vv. femorales bis zur Einmündung der V. renalis dextra abpräpariert. Dabei sind alle Venenäste, außer den beiden Nierenvenen, zu unterbinden. Auch die linksseitigen Nebennierengefäße werden mit einer Ligatur zusammengefaßt und unterbunden. Da die Venen aus der rechten Nebenniere schwer zu unterbinden sind ohne die Nierengefäße zu stören oder die Niere selbst zu schädigen, so wird auf ihre Unterbindung verzichtet. Es wird so zwar später das Blut aus den rechten Nebennierengefäßen mitgemessen; aber der Fehler ist in Anbetracht der Kleinheit der Gefäße so außerordentlich gering, daß er vernachlässigt werden kann.

Eine feine Klammer wird jetzt an die V. cava dicht unterhalb der linken Nierenvene angelegt und eine Kanüle in die V. cava selbst, die weiter unten abgebunden wird, eingeführt. Die hier angelegte Klammer ist so konstruiert, daß sie immer in situ bleiben und daß sie durch eine Klappe leicht geöffnet werden kann. Ihre Branchen dürfen die V. cava nur so stark komprimieren, daß das Blut eben am Austreten verhindert wird.

Ein dicker weicher Faden wird nun so dicht oberhalb der rechten Nierengefäße unter der V. cava durchgezogen, daß bei seinem Aufheben hier ein Verschluß der V. cava nach dem Herzen zu eintritt und das Blut aus den Nierenvenen in die untere V. cava fließen muß. Durch einen kurzen Gummischlauch steht die in die V. cava vorhin eingebundene Ka-

nüle in Verbindung mit einer nicht zu engen, auf 3 ccm genau geeichten Meßpipette, die in horizontaler Lage durch ein Stativ gehalten wird. Es ist darauf zu achten, daß die Lage dieser Meßpipette immer genau dieselbe bleibt, damit bei aufeinanderfolgenden Messungen das in diese Pipette abgeleitete Blut kein größeres Gefälle bekommt oder keine größere Steigung zu überwinden hat als bei der vorhergehenden Bestimmung.

Zur Verhinderung der Blutgerinnung bediente ich mich der von Adler und Wiechowsky im Tierversuch ausprobierten und von der Firma V. Stein-Prag freundlichst zur Verfügung gestellten Melaninsäure. Sie wurde in 1%iger Lösung in einer Dosis von 5—10 ccm intravenös injiziert und verhinderte prompt die Gerinnung des Blutes.

Für meine Messungen hatte ich mehrere paraffinierte Pipetten von genauer Eichung und genau gleichem Querschnitt zur Verfügung.

Die Messung der Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes in der Niere geschieht nun in der Weise, daß durch Aufheben des Fadens und gleichzeitiges Öffnen der unterhalb der Nierengefäße an die V. cava angelegten Klemme das Blut durch die Kanüle in die Meßpipette fließt und daß mit der Stoppuhr die Zeit bestimmt wird, welche das Blut zum Durchströmen des 3 ccm betragenden Rohrabschnittes braucht. Nach jeder Messung wird, um dem Tiere Blut zu sparen, dieses aus der Pipette in die V. cava bis auf einen minimalen Teil zurückgeblasen. Zur Ausschaltung etwaiger Beobachtungsfehler werden im allgemeinen drei solcher Messungen kurz hintereinander ausgeführt. Größere Differenzen dürfen bei richtiger Technik dabei nicht vorkommen. Das Mittel aus diesen Messungen wird dann in die Tabelle eingetragen.

Die Messung der Harnsekretion erfolgt durch Einbinden zweier feiner, langer, an ihrem unteren Ende abgebogener Kanülen, die zu einem Auffanggläschen führen. Ein Assistent registriert die Zahl der Tropfen und die Zeit, in welcher diese fallen.

Das Tier verträgt die eingreifende Operation, welche bei einiger Übung etwa 30 Minuten dauert, ganz erstaunlich gut, und der Blutdruck bleibt ohne nennenswerte Änderung hoch. Mitunter sinkt er nach Eröffnung des Abdomens etwas ab, erhebt sich dann aber bald wieder, besonders nach Ausschaltung der Zirkulation des Hinterkörpers.

Ein wichtiges Moment für die Beibehaltung des ehemaligen Blutdruckes und der unveränderten Nierenfunktion ist die gleichmäßige Durchwärmung des Tieres. Ich habe sie so durchgeführt, daß ich das Tier von oben durch die wärmestrahlende Ergänzungshöhensonne Sollux' in genügender Entfernung bescheinen ließ. Dadurch wird gleichzeitig genügend Licht in die Bauchhöhle zur Operation geworfen. Die Bauchhöhle ist vor Austrocknung durch Anfeuchten mit bereit gehaltener körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung zu schützen.

Der allgemeine Blutdruck wird am Kymographion in der A. carotis geschrieben.

Ehe ich nun zur Prüfung der Nierenfunktion unter der Einwirkung des Linserschen Gemisches gehen konnte, war es notwendig,

an einer Reihe von Vorversuchen den Einfluß der verschiedenen angewandten Reize auf Blutdruck, Blutdurchströmungsgeschwindigkeit und Diurese festzustellen. In der Literatur finden sich bezüglich dieser Punkte die größten Widersprüche. Während Schlayer und Hedinger in ihren Vorversuchen stets einen Parallelismus zwischen der Vergrößerung des Nierenvolumens und der Diurese auf den entsprechenden Reiz fanden, konnten schon zuvor Gottlieb und Magnus nachweisen, daß zwar in der Regel Gefäßerweiterung in der Niere und Diurese bis zu einem gewissen Grade einander begleiten, daß aber in einer Reihe von Fällen eine durch das Onkometer registrierte Volumensvermehrung zustande kommen kann, ohne daß Diurese einsetzt und daß andererseits Harnflut auf Kochsalz oder Coffein bestehen kann, ohne daß Änderungen im Onkometerstande eingetreten wären.

Löwi bestätigt diese Untersuchungen von Gottlieb und Magnus in gewisser Weise. Er konnte zwar auch konstatieren, daß beispielsweise Coffeingaben eine vermehrte Diurese zur Folge hatten, ohne daß die Nieren sich ausdehnten; er fand aber, daß trotz mangelnder Volumenvergrößerung der Niere ihre Durchblutung doch erheblich zugenommen hatte und schließt daraus, daß hier, wie auch bei der Salzdiurese, die Steigerung der Durchblutung die Ursache der Diurese sei. Nach ihm kann diese Steigerung der Durchströmungsgeschwindigkeit eintreten, ohne daß Diurese ihr folgen muß; niemals aber werde Diurese beobachtet, ohne daß gleichzeitig die Durchblutung gesteigert wäre.

Bei ihren Versuchen mit der oben geschilderten und von mir angewandten Methode fanden Barkroft und Brodie, daß die Durchströmungsgeschwindigkeit durch die Niere sehr beträchtlich sein kann, selbst wenn die Urinsekretion nur minimale Beträge aufweist. Im allgemeinen ist nach ihren Versuchen die Diurese gewöhnlich von einer vermehrten Blutdurchströmung begleitet, die aber recht häufig vermißt werde. Sie schließen daraus, daß die Vermehrung der Blutdurchströmung in der Niere keinen wesentlichen Faktor für die Harnsekretion darstellen kann. Sie haben auch regelmäßig festgestellt, daß in den Fällen, in denen die Diurese von vermehrter Blutdurchströmung begleitet war, diese viel früher wieder aufhörte als die Harnsekretion.

Cushny und Lambie, die in neuester Zeit mit derselben Methode gearbeitet haben, bestätigen diese Resultate. Sie fanden bei der Diurese nach Glaubersalz, daß diese zwar regelmäßig von vermehrter Durchblutung der Niere begleitet war, daß aber die Durchströmungs-

geschwindigkeit lange zur Norm zurückgekehrt war, während die Diurese noch fortdauerte.

Auch für die Coffeindiurese fanden sie im Gegensatz zu Tamura und Miwa eine allerdings sehr rasch vorübergehende Zunahme der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit in der Niere bei noch lange anhaltender Harnsekretion.

Was die Beeinflussung der Kontraktionsfähigkeit der Nierengefäße und damit die Abnahme der Durchblutung unter Adrenalin anlangt, so sind hier die Meinungen nicht in dem Maße geteilt. Bei Adrenalingaben hört mit gesteigerter Kontraktion der Gefäße die Urinabsonderung fast ganz auf und setzt mit dem Aufhören der Adrenalinwirkung wieder in stärkerem Maße ein.

Über die Beeinflussung der Nierengefäßkontraktion auf sensiblen Reiz und das Verhältnis der Diurese dazu fehlen in der Literatur, soweit ich sie übersehen kann, abgesehen von den Schlayer-Hedingerschen Versuchen, nähere Angaben.

Schon in Anbetracht der verschiedenen Ergebnisse der Autoren bei den Diureseversuchen erschien mir ein Einblick in die Verhältnisse durch eigne Anschauungen wünschenswert, um so mehr, als diese Vorversuche ja die Grundlage bilden mußten für die spätere Beurteilung im Verhalten der Niere unter pathologischen Verhältnissen.

Aus leicht verständlichen Gründen konnten meine Tierversuche leider nicht in dem Ausmaße vorgenommen werden, wie ich es gern gewünscht hätte. Die Arbeit war zunächst so gedacht, daß nach Gewinnung bestimmter Resultate mit der Neosalvarsan-Sublimatmischung weitere Vergleichsuntersuchungen bezüglich der Toxizität anderer Salvarsan-Hg-Gemische (Silbersalvarsan, Novasurol, Cyarsal) angestellt werden sollten. Die Not der Zeit und die Schwierigkeiten in der Beschaffung des Tiermaterials haben diese weiteren Untersuchungen verhindert bzw. auf einen späteren Zeitpunkt verschoben.

Im ganzen habe ich 25 Versuche mit der oben beschriebenen Methode durchgeführt, davon fünf an Normaltieren, vier an mit Sublimat, vier an mit Neosalvarsan und zwölf an mit dem Gemisch (Neosalvarsan + Sublimat) vorbehandelten Tieren, von denen ich einzelne typische Versuchsprotokolle hier folgen lasse.

A. Versuche am Normaltier.

Versuch 1.

Kaninchen Nr. 5 von 1590 g Gewicht in Urethannarkose. Beginn der Operation $2^{h.}$ 30′. Blutdruck 80 mm Hg. Ende der Operation 3^{h} 05′. Blutdruck 70 mm Hg.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Harntropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden	
3^h 10′	70	4	6	1. 8,8 = —	
				2. 8,9 = 20 ccm	pro Minute
				3. 8,9 = —	
3^h 15′	Adrenalin (1 Tropfen der 1%igen Lösung in 0,5 ccm 0,9%igem NaCl).				
3^h 17′	110	0	0	1. 19,3 = 9,3 ccm	
				2. 19.2 = —	
				3. 19,0 = 9,4 ccm	
3^h 25′	90	0	1	1. 10,0 = —	
				2. 9,9 = 18 ccm	pro Minute
				3. 10,0 = —	
3^h 35′	80	1	1	1. 9,2 = —	
				2. 9,0 = 20 ccm	
				3. 9,2 = —	
3^h 38′	NaCl (7,5 ccm der 5%igen Lösung).				
3^h 40′	82	20	25	1. 7,5 = 24 ccm	
				2. 7,8 = —	
				3. 8,3 = 21,7 ccm	
3^h 45′	80	8	11	1. 9,8 = 18,3 »	
				2. 10,0 = —	pro Minute
				3. 10,0 = 18 ccm	
3^h 50′	78	3	2	1. 10,1 = —	
				2. 10,0 = 18 ccm	
				3. 9,9 = —	
3^h 52′	Sensibler Reiz (Einblasen von Tabakrauch in die Nase).				
	85	0	0	1. 14,2 = 12,6 ccm	
				2. 13,8 = 13 »	
				3. 13,5 = 13,1 »	pro Minute
3^h 55′	78	0	0	1. 8,9 = —	
				2. 9,2 = 20 ccm	
				3. 9,0 = —	
4^h 00′	Coffein (2 ccm der 5%igen Lösung) intravenös.				
4^h 01′	80	27	37	1. 7,2 = —	
				2. 7,3 = 25,7 ccm	
				3. 7,0 = —	
4^h 04′	76	9	11	1. 9,3 = —	
				2. 9,2 = 19,5 ccm	
				3. 9,2 = —	
4^h 07′	78	3	3	1. 10,1 = —	pro Minute
				2. 10,0 — 18 ccm	
				3. 10,3 = —	
4^h 10′	78	1	2	1. 9,2 = —	
				2. 9,0 = 20 ccm	
				3. 9,1 = —	

Der sezernierte Urin ist frei von Eiweiß und pathologischen Bestandteilen. Mikroskopisch: An Tubuli und Glomeruli kein pathologischer Befund.

Der Versuch bestätigt zunächst die Tatsache, daß auf Adrenalin und sensiblen Reiz neben einer Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes auch eine Kontraktion der Nierengefäße stattfindet, die sich in einer Verlangsamung der Durchströmungsgeschwindigkeit dokumentiert. Gleichzeitig geht die Diurese mit Abnahme der Durchströmungsgeschwindigkeit zurück und wird wieder besser, nachdem die Adrenalinwirkung vorüber ist. Daß sie keine höheren Werte erreicht, dürfte sich daraus erklären, daß das Tier ja des größten Teiles seiner Wasserdepots beraubt ist und daß daher vielleicht eine stärkere Rückresorption stattfindet.

Bei der Diurese nach Kochsalz und Coffein sehen wir nun tatsächlich eine Zunahme der Nierendurchblutung, die bei NaCl von 20 auf 24 ccm, bei Coffein sogar auf 25,7 ccm pro Minute steigt. Andererseits aber muß festgestellt werden, daß während der Kochsalzdiurese bei der dritten Messung, die doch kaum 1 Minute nach festgestellter Erhöhung der Durchströmungsgeschwindigkeit erfolgt, diese wieder erheblich abnimmt, während die Harnabsonderung noch im besten Gange ist. Eine 5 Minuten später vorgenommene weitere Messung zeigt bereits niedrigere Werte als vor der Kochsalzinjektion, obgleich immer noch gute Diurese festgestellt werden kann.

Auch unter der Coffeinwirkung sehen wir ein ähnliches Verhalten: Eine kurze Erhebung des Blutdruckes mit bald einsetzender Diurese und erheblicher Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit, die aber bereits nach 2 Minuten wieder zur Norm zurückgekehrt ist. Es ist nun zunächst sogar ein Sinken der Stromgeschwindigkeit unter die Norm festzustellen, das sich in den verschiedenen Normalversuchen immer wieder fand, so daß man vielleicht an einen reflektorischen Ausgleich in der Weite der Strombahn gegenüber der anfänglichen Zunahme denken kann.

Wir sehen somit die Tatsache bestätigt, die Gottlieb und Magnus, Barkroft und Brodie, Cushny und Lambie bereits festgestellt haben, daß nämlich ein Parallelismus zwischen Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit und Diurese nicht besteht. In zwei meiner Versuche, von denen ich den einen hier gleich anführen will, war bei der Coffeindiurese eine vermehrte Durchströmungsgeschwindigkeit kaum nachweisbar oder wenigstens außerordentlich gering.

Außerdem geht aus den Versuchen hervor, daß, wenn neben vermehrter Durchflußgeschwindigkeit eine Harnsekretion in verstärk-

tem Maße zustande kommt, diese stets noch andauert, während der Blutstrom längst zur Norm zurückgekehrt oder sogar etwas langsamer geworden ist.

Daraus erhellt, daß die Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes sofort mit dem Einsetzen der Diurese oder unmittelbar danach gemessen werden muß, um sichere Resultate zu bekommen. Tamura und Miwa, die mit derselben Methode arbeiteten, haben beispielsweise bei der Diurese durch Coffein keine Vermehrung der Durchströmungsgeschwindigkeit feststellen können. Ich halte das für durchaus möglich, weil sie ihre Messungen niemals vor 10—15 Minuten nach Beginn der Diurese vornahmen, zu einem Zeitpunkt, wo nach meinen Versuchen die Durchströmungsgeschwindigkeit längst zur Norm abgefallen war.

Auf eine Beobachtung von Cushny und Lambie bei der Coffeindiurese muß ich hier noch eingehen. Sie fanden, daß die Coffeininjektion fast regelmäßig von einem plötzlichen Abfall des allgemeinen Blutdruckes gefolgt war, der etwa nach 1 Minute wieder ausgeglichen wurde. Erst mit der Rückkehr des Blutdruckes zur Norm soll die Durchblutung in der Niere meßbar zunehmen. Bei meinen Versuchen habe ich zwar hin und wieder eine leichte Blutdruckschwankung während oder sofort nach der Coffeininjektion beobachten können, niemals aber sah ich derartige plötzliche und starke Blutdrucksenkungen, wie Cushny und Lambie sie beschreiben.

Im folgenden gebe ich noch zwei Versuche an Normaltieren wieder, welche die bereits besprochenen Verhältnisse ebenfalls demonstrieren sollen. Ich gebe in der Rubrik »Durchströmungsgeschwindigkeit« (D.St.G.) hier nur einen Wert an, obgleich fast stets drei Messungen vorgenommen wurden. Die angegebene Zahl entspricht dem Mittelwert.

Versuch 2.

Kaninchen Nr. 3 von 1450 g Gewicht. Dauer der Operation 35 Minuten. Urin frei von Eiweiß und pathologischen Bestandteilen.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	6^h 10′	60	4	3	16,0
NaCl	6^h 12′	62	13	7	14,2
Zwischenmessung	6^h 25′	60	5	3	16,2
Adrenalin	6^h 27′	110	1	0	24,4
Zwischenmessung	6^h 40′	65	1	1	17,1
Sensibler Reiz	6^h 42′	80	0	0	19,3
Zwischenmessung	6^h 50′	60	1	1	17,2
Coffein	6^h 52′	60—65	9	8	17,0
	6^h 59′	62	3	3	17,8

Bei diesem Versuch tritt also auf Coffein eine kaum meßbare Erhöhung der Durchströmungsgeschwindigkeit ein, obgleich die Diurese ganz gut ist. Dagegen ist auch hier die Zunahme der Durchblutung auf NaCl deutlich. Auch die Beinflussung der Gefäßkontraktion durch Adrenalin und sensiblen Reiz tritt deutlich in Erscheinung.

Versuch 3.

Kaninchen Nr. 4 von 1600 g Gewicht. Mikroskopische Untersuchung des zuvor aufgefangenen Urins: ohne Besonderheiten. Dauer der Operation 30 Minuten.

	Zeit	Blut-druck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten)		Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
			links	rechts	
Beginn	6^h 00′	72	3	3	11,1
NaCl	6^h 07′	75	20	9	8,9
Zwischenmessung	6^h 20′	72	8	7	11,5
Adrenalin	6^h 22′	108	1	0	16,8
Zwischenmessung	6^h 38′	78	0	0	11,0
Sensibler Reiz	6^h 40′	88	0	1	11,6
Zwischenmessung	6^h 45′	75	1	1	11,3
Coffein	6^h 48′	72	5	7	10,2
	6^h 55′	60	1	2	12,0

Auch in diesem Versuch ist die Zunahme, besonders auf NaCl, aber auch auf Coffein deutlich.

Cushny und Lambie berichten in ihrer Arbeit, daß sie bei Coffeingaben gelegentlich sogar die Diurese eintreten sahen, noch ehe eine Vermehrung der Durchströmungsgeschwindigkeit in der Niere festgestellt werden konnte. Ich habe mein Augenmerk auch darauf gerichtet, aber es ist mir niemals gelungen, diese Tatsache festzustellen.

Zusammenfassend läßt sich in Anbetracht der bisherigen Versuche am Normaltier sagen, daß hier auf Gefäßkontraktionsreiz immer eine geringere Durchblutung der Niere und eine entsprechende Abnahme der Harnabsonderung nachgewiesen werden konnte.

Nicht so deutlich tritt der Parallelismus zwischen Blutdurchströmung und Diurese bei den Diuretica zutage. Zwar ist auch hier fast immer eine vermehrte Durchströmungsgeschwindigkeit nachweisbar, wenn Diurese eintritt, aber jene ist meist schon zur Norm zurückgekehrt, wenn diese noch fortdauert.

Es erscheint somit die Erweiterung der Gefäße in der Niere zwar ein die Harnabsonderung unterstützendes, aber nicht allein dafür ausschlaggebendes Moment zu sein.

B. Versuche an mit Sublimat vorbehandelten Tieren.

In Anbetracht dieser Ergebnisse war es notwendig mit der oben beschriebenen Methode Versuche an Tieren anzustellen, die zuvor mit Sublimat und Neosalvarsan für sich in schwächeren und stärkeren Dosen vorbehandelt waren, ehe an die Prüfung der mit dem Gemisch injizierten Tiere gegangen werden konnte. Diese Versuche waren um so notwendiger, als ein Parallelismus zwischen Gefäßerweiterungen in den Nieren und der Diurese nicht so deutlich festgestellt werden konnte, wie er aus dem Schlayer-Hedingerschen Versuche hervorzugehen schien.

Zu diesen Versuchen standen mir nur je vier Tiere zur Verfügung. Sie erhielten bestimmte Dosen einer 1%igen Sublimatlösung intravenös in die Ohrvene injiziert. Der intravenöse Injektionsmodus wurde deshalb gewählt, weil ja das Gemisch gleichfalls fast immer intravenös injiziert wird; nur so konnten dann für die Beantwortung der eigentlichen Fragestellung geeignete Vergleichsresultate erwartet werden.

Die Tiere erhielten die verschiedenen Dosen der 1%igen Sublimatlösung 18, 24, 61 und 72 Stunden vor der Operation in die äußere Ohrvene injiziert. Wenn Urin vorher nicht aufgefangen werden konnte, so wurde die Blase nach Eröffnung der Bauchhöhle punktiert und der Harn auf Eiweiß und pathologische Bestandteile untersucht. Das vierte Tier, welches vor 72 Stunden 1 ccm der 1%igen Sublimatlösung erhalten hatte, war schwer krank, die Atmung schon zu Beginn der Operation sehr schlecht, so daß der Versuch nicht ganz durchgeführt werden konnte. Ich führe daher hier nur die drei anderen näher aus.

Versuch 4.

Kaninchen Nr. 9 von 1970 g Gewicht erhielt 18 Stunden vor Beginn der Operation 0,005 g Sublimat (1/2 ccm der 1%igen Lösung) intravenös injiziert. Das Tier ist völlig munter. Kein Durchfall. Urin durch Punktion der Blase (40 ccm) gewonnen, enthielt 1/3‰ Albumen nach Esbach. Im Sediment reichlich hyaline und granulierte Zylinder, viele Epithelien, vereinzelt Erythrocyten.

	Zeit	Blut-druck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungs-geschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	2h 30′	85	3	2	10,2
NaCl	2h 40′	85	31	22	8,1
Zwischenmessung	3h 00′	80	4	3	10,8
Sensibler Reiz	3h 10′	112	1	0	11,6
Zwischenmessung	3h 18′	82	0	0	10,5
Adrenalin	3h 20′	130	0	0	14,2
Zwischenmessung	3h 45′	80	0	0	11,5
Coffein	3h 48′	80	10	12	7,2
	3h 55′	70	5	2	12,3

Pathologisch-anatomischer Befund: Nieren beiderseits ziemlich groß. Mikroskopisch: fettige Degenerationsprozesse im Bereich der Tubuli contorti; stellenweise sind diese Degenerationsprozesse bis zur Koagulationsnekrose gediehen. Die Lumina der Harnkanälchen sind durch zahlreiche nekrotisch abgestossene Epithelien verlegt. An den Glomeruli keine Veränderungen entzündlicher Natur. Im Bereich der Marksubstanz nichts Besonderes.

Wir haben somit das Bild eines rein degenerativ-nekrotischen Prozesses, wie es aus früheren Untersuchungen über Sublimatnieren ja hinlänglich bekannt ist.

Funktionell finden wir ein sehr gutes Ansprechen der Diurese auf NaCl und auf Coffein, gleichzeitig eine ziemlich erhebliche Vermehrung der Durchströmungsgeschwindigkeit, besonders auf Coffein. Aber auch in diesem Versuch kehrte wie bei den Normaltieren die Durchströmungsgeschwindigkeit schon nach kurzer Zeit (bei NaCl nach 5, bei Coffein nach 3 Minuten) zur Norm zurück und wurde wieder etwas geringer als vor der entsprechenden Injektion.

Besonders gut spricht die Kontraktionsfähigkeit der Gefäße auf Adrenalin an, wodurch eine Verringerung in der Blutdurchströmung von 10,5 auf 14,2 Sekunden erzielt wird. Aber auch auf sensiblen Reiz erfolgt recht beträchtliche Gefäßkontraktion mit Abnahme der Durchströmungsgeschwindigkeit in der Niere. Wir finden also hier die Ansicht Schlayers bestätigt, daß in den Anfangsstadien der Sublimatvergiftung die Diurese sehr erheblich ist und daß die Gefäße eine gewisse Übererregbarkeit aufweisen.

Der folgende Versuch ist an einem weniger schweren Kaninchen mit der doppelten Dosis von Sublimat und mit 6 Stunden längerer Einwirkungszeit unternommen. Er entspricht dem Schlayerschen Stadium der Sublimatvergiftung mit größeren Dosen.

Versuch 5.

Kaninchen Nr. 8 von 1750 g Gewicht erhielt vor 24 Stunden 0,01 g (1 ccm der 1%igen Sublimatlösung) in die Ohrvene injiziert. Das Tier ist etwas matt. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle findet man die Blase stark gefüllt; ihre Punktion ergibt 35 ccm trüben Urin. Albumen 2‰ Esbach. Massenhaft hyaline und granulierte Zylinder, reichlich Epithelien, mäßig viel Erythrocyten. Dauer der Operation 25 Minuten.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	3h 10′	94	1	1	12,6
NaCl	3h 15′	95	9	12	11,9
Zwischenmessung	3h 25′	88	3	2	12,6
Sensibler Reiz	3h 28′	120	0	0	13,7
Zwischenmessung	3h 50′	92	0	1	12,8
Adrenalin	3h 52′	130	0	0	14,3
Zwischenmessung	4h 10′	90	0	0	12,5
Coffein	4h 15′	85	11	12	11,2
	4h 20′	85	3	5	12,8

Pathologisch-anatomischer Befund: Nieren groß, Rinde blaß. Mikroskopisch: Schwere, auch fettige Degenerationsprozesse im Bereich der Tubuli contorti und zwar der Hauptstücke erster bis dritter Ordnung in annähernd gleicher Weise, ebenso des Übergangsstückes. Der Degenerationsprozeß ist an vielen Stellen bis zur vollständigen Koagulationsnekrose gediehen, die Lumina der Harnkanälchen sind durch die nekrotisch abgestoßenen Epithelien verlegt. An den Glomeruli keine Veränderungen entzündlicher Art; im Kapselhohlraum vereinzelt Gerinnsel.

Wir finden hier also noch immer starke Verminderung der Durchströmungsgeschwindigkeit auf Kontraktionsreiz. Auf NaCl und Coffein tritt auch noch Beschleunigung der Blutdurchströmung und Diurese auf; diese ist aber bereits erheblich geringer als im vorigen Versuch. Die Dilatation der Gefäße ging hier besonders rasch zurück auf NaCl und noch rascher auf Coffein (nach 1 Minute).

Trotz des geringen anatomischen Befundes an den Glomeruli scheinen somit die Gefäße doch durch die Vergiftung ergriffen zu sein, wofür auch die vereinzelte Gerinnselbildung im Kapselhohlraum spricht.

Deutlicher wird aber diese Gefäßschädigung durch das funktionelle Verhalten in dem nun folgenden Versuch.

Versuch 6.

Kaninchen Nr. 10 von 1400 g Gewicht erhielt vor 61 Stunden $^3/_4$ ccm (0,0075 g Sublimat) der 1 $^0/_0$igen Lösung intravenös. Das Tier ist matt, hat auch Durchfall. Die Blase ist mäßig gefüllt (18 ccm Urin). Albumen 5 $^0/_{00}$ Esbach. Im Sediment massenhaft granulierte Zylinder, Epithelien, auch Erythrocyten, vereinzelt auch Leukocyten. Dauer der Operation 30 Minuten. Wegen der schlechten Atmung wurde auf sensiblen Reiz hier verzichtet.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten)		Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
			links	rechts	
Beginn	11h 00′	76	0	0	16,7
NaCl	11h 02′	70	2	3	16,9 [1]
Zwischenmessung	11h 10′	70	0	1	17,0
Adrenalin	11h 12′	98	0	0	19
Zwischenmessung	11h 15′	65	0	0	17,6
Coffein	11h 27′	63	1	4	17,4
	11h 30′	60	1	0	18,2

Pathologisch-anatomischer Befund: Nieren groß, Rinde blaß. Mikroskopisch: Parenchymatöse Degenerationszustände der Epithelien der gewundenen Kanälchen in allen Abschnitten bis zu den Übergangsstücken hinunter. An den Kernen Erscheinungen der Karyorhexis, teilweise auch der Chromatolyse. Bei Fettfärbung sieht man das Glomerulusepithel fleckweise verfettet; auch hier und da im Kanälchenepithel Fettablagerungen in den basalen Abschnitten. In einigen gewundenen Harnkanälchen Hämoglobinzylinder, dementsprechend das Vorhandensein vereinzelter roter Blutkörperchen in den Kapselräumen. In vielen Harnkanälchen auch Leukocyten, die aus den umgebenden Gefäßen ausgewandert sind.

Die Kontraktionsfähigkeit der Nierengefäße ist auch hier auf Adrenalin noch ganz gut; dagegen läßt sich auf NaCl keine Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit mehr nachweisen, auf Coffein war sie entschieden, wenn auch in ganz geringem Maße, noch vorhanden. Die Diurese selbst ist nur noch sehr gering.

Die mit der Methode der direkten Messung der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit in den Nieren angestellten Versuche an mit Sublimat vergifteten Kaninchen bestätigen also durchaus die Versuche von Schlayer und Hedinger, die diese mit der Plethysmographie gewonnen haben. Zwar zeigt sich auch hier, wie vorhin schon bei den Versuchen am Normaltier festgestellt wurde, kein absoluter Parallelismus zwischen Durchströmungsgeschwindigkeit in der Niere und Harnabsonderung, aber doch konnte fast immer (mit

1) Die beiden anderen Messungen betrugen 17,0 zweimal.

Ausnahme des letzten Versuches unter NaCl) eine vorübergehende Beschleunigung des Blutstromes im Anfange der Diurese festgestellt werden. Diese Beschleunigung war in meinen Versuchen um so schneller vorübergehend, je geringer die Zunahme der Durchströmungsgröße war.

In den Anfangsstadien der Sublimatvergiftung bestand, wie das auch Schlayer und Hedinger nachgewiesen hatten, besonders starke Harnflut auf Diuretica und erhebliche Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit. Es scheint dieser Umstand durchaus auf eine bereits beginnende Erkrankung der Gefäße hinzuweisen; sie ist von Schlayer als Übererregbarkeit der Glomeruli aufgefaßt worden und geht bei längerer Dauer der Erkrankung und bei Einwirkung größerer Dosen des Giftes allmählich in Gefäßlähmung über. Diese beginnende Erkrankung der Nierengefäße braucht anatomisch durchaus nicht nachweisbar zu sein.

C. Versuche an mit Neosalvarsan vorbehandelten Tieren.

Aus der Pharmakologie ist bekannt, daß das Arsen ein starkes Kapillargift ist. Böhm und Schmiedeberg haben durch ihre Untersuchungen diese Eigenschaft festgelegt, und Magnus hat sie später aufs neue bestätigt. Auch Schlayer und Hedinger fanden in ihren Untersuchungen über toxische Nephritis die Nierengefäße schon in den Anfangsstadien der Vergiftung durch Arsen so hochgradig geschädigt, daß es sehr bald zu einer Aufhebung der Dilatationsfähigkeit der Niere und zu einer starken Abnahme der Diurese kam.

Von vornherein war bei der Prüfung von Salvarsan bzw. Neosalvarsan zu erwarten, daß die Giftwirkung bei diesen Präparaten ihrer Arsenkomponente zuzuschreiben sei und daß Nierenschädigungen nach toxischen Dosen an diejenigen errinnern mußten, die Schlayer und Hedinger bei ihren Untersuchungen mit Acidum arsenicosum beschrieben hatten.

Sehr eingehende Untersuchungen hat in dieser Richtung Alwens angestellt. Er hat in Anlehnung an die Versuche der beiden Autoren ebenfalls am Kaninchen Untersuchungen mit Salvarsan und Neosalvarsan angestellt und fand hier bei Anwendung genügend hoher Dosen in klinischer, funktioneller und anatomischer Hinsicht genau dasselbe Verhalten der Nieren, wie es die beiden Autoren nach Vergiftungen mit Acidum arsenicosum geschildert hatten. Bemerkenswert gegenüber dieser Substanz ist aber die weit geringere Giftigkeit des Salvarsans. Um annähernd dieselbe Blutdrucksenkung und Nierenfunktionsstörung zu erzielen, kann der Arsengehalt des Salvarsans

etwa das Sechsfache desjenigen im Acidum arsenicosum erreichen. Zu beachten ist hier der Umstand, daß die Toxizität des Salvarsans aber nicht allein mit der Erhöhung der Dosis, sondern weit mehr mit der Verstärkung der Konzentration der injizierten Lösung steigt.

Es ist außerdem von Wichtigkeit zu wissen, daß Neosalvarsan in einer weit höheren Dosis und Konzentration vertragen wird als Altsalvarsan. Nach Alwens stellt sich bei etwa gleichen anatomischen Veränderungen in der Niere nach Neosalvarsan der Einfluß des Mittels auf den Blutdruck und das funktionelle Verhalten der Niere als eine Abschwächung der Altsalvarsanwirkung dar. Wenn die Angaben Alwens richtig waren, so mußte mit der Methode der direkten Bestimmung der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit in der Niere die gefäßschädigende Wirkung des Salvarsans besonders deutlich zutage treten. Auch hier wurden die Versuche an vier Tieren durchgeführt, die mit kleineren und größeren Dosen vorbehandelt worden waren.

Ehe ich die Versuche selbst anführe, sei hier noch kurz auf die Feststellung der Dosis tolerata für Neosalvarsan beim Kaninchen eingegangen. Sie ist von den verschiedensten Autoren ganz verschieden angegeben worden. Zunächst ist festzustellen, worauf ich schon oben hingewiesen habe, daß das Neosalvarsan weit weniger toxisch wirkt als Altsalvarsan; dagegen nimmt seine Toxizität bei subkutaner und intramuskulärer Anwendung gegenüber der intravenösen zu. Marschalko fand, daß bei einer Dosis von 0,2 g Neosalvarsan pro Kilogramm Kaninchen intravenös verabreicht alle Tiere, bei 0,15 g pro Kilogramm Tier etwa 50 % starben. Dagegen stellte Castelli fest, daß das Kaninchen 0,3 g Neosalvarsan pro Kilogramm Tier anstandslos verträgt. Er führt diese Differenz darauf zurück, daß er peinlichst eine längere Berührung der Neosalvarsanlösung mit der Luft vermied und daß er stets frisch destilliertes Wasser verwendete. Ich kann seine Angaben bezüglich der Dosis tolerata beim Kaninchen durchaus bestätigen. Obgleich ich zur Lösung des Neosalvarsans kein frisch destilliertes Wasser verwendet habe, blieben Kaninchen, die in diesen Versuchsreihen nicht verwendet sind, bei einer Dosis von 0,3 g Neosalvarsan pro Kilogramm Tier am Leben. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß derartige Dosen keinerlei vorübergehende Erscheinungen der Funktionsstörung an den Nieren machen könnten. Sehr häufig sogar finden wir Andeutungen funktioneller Störungen der Niere schon bei sehr viel geringeren Dosen (0,05—0,08 g Neosalvarsan pro Kilogramm Tier), wie das Kochmann und Schlasberg in ihren Versuchen festgestellt haben. Für gewöhnlich finden sich bei so relativ hohen Dosen, wie ich sie anwandte, im Urin meist

schon nach kurzer Zeit Albuminurie, vereinzelt Zylinder und auch rote Blutkörperchen. Nur scheinen leichtere Schädigungen hier meist von vorübergehender Art zu sein. Der Grad der Gefäßschädigung ist dabei sicherlich von ausschlaggebender Bedeutung; solange die Blutdrucksenkung keine allzu hohen Werte erreicht, ist mit einer allmählichen Reparation wieder zu rechnen.

Von meinen vier mit Neosalvarsan angestellten Versuchen lasse ich hier drei folgen, die mit verschieden hohen Dosen in verschieden starker Konzentration angestellt waren. Alle Tiere erhielten das Präparat in 20 ccm destillierten Wassers bei möglichster Vermeidung von Luftzutritt einige Stunden vor Beginn der Operation intravenös injiziert.

Versuch 7.

Kaninchen Nr. 22 von 1900 g Gewicht erhielt 10 Stunden vor der Operation 0,15 g Neosalvarsan (= 0,08 g pro Kilogramm) in 20 ccm destilliertem Wasser gelöst langsam in die Ohrvene injiziert. Bis zum Beginn der Operation ist kein Urin gelassen worden. Aus der Blase werden 20 ccm Harn nach Eröffnung der Bauchhöhle durch Punktion gewonnen. Bei der Eiweißprobe leichte Trübung. Mikroskopisch vereinzelt Zylinder, keine Erythrocyten. Dauer der Operation 30 Minuten.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	5^h 55′	70	0	0	10,3
NaCl	6^h 10′	72	14	10	9,6
Zwischenmessung	6^h 20′	70	6	5	10,5
Sensibler Reiz	6^h 22′	90	1	0	11,0
Zwischenmessung	6^h 48′	72	0	0	10,6
Adrenalin	6^h 50′	110	0	0	12,7
Zwischenmessung	7^h 02′	80	0	1	10,4
Coffein	7^h 05′	80	8	8	9,2
	7^h 10′	70	1	0	10,8

Pathologisch-anatomischer Befund: Niere ohne Besonderheiten. Mikroskopisch: Im Bereich der Rindenepithelien keine stärkeren Degenerationsveränderungen. Das einzige was sich feststellen läßt, ist eine hier und da vorhandene Gerinnselbildung in den Harnkanälchenlumina. An den Glomeruli nichts Besonderes.

Funktionell finden wir ein Verhalten, wie es durchaus dem normaler Nieren (vgl. hierzu Versuch 2 und 3) entspricht. Kontraktions- und Dilatationsfähigkeit der Nierengefäße ließen keinerlei Abweichungen von der Norm erkennen.

Versuch 8.

Kaninchen Nr. 12 von 1750 g Gewicht erhielt 18 Stunden vor der Operation 0,3 g Neosalvarsan (= 0,17 g pro Kilogramm Tier) in 20 ccm destilliertem Wasser intravenös. Das Tier macht einen kranken Eindruck. Blase mäßig gefüllt. Durch Punktion werden 14 ccm Harn gewonnen. Albumen $^1/_4\,^0/_{00}$ nach Esbach. Im Sediment zahlreiche hyaline, vereinzelt auch granulierte Zylinder; auch einige Erythrocyten.

	Zeit	Blut-druck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungs-geschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	5^h 05′	50	0	0	16,8
NaCl	5^h 10′	60	6	3	16,6
Zwischenmessung	5^h 15′	56	1	1	17,0
Sensibler Reiz	5^h 17′	75	0	0	17,3
Zwischenmessung	5^h 20′	55	0	0	17,1
Adrenalin	5^h 22′	80	0	0	17,5
Zwischenmessung	5^h 48′	55	0	0	17,0
Coffein	5^h 50′	50	2	3	16,6
	6^h 00′	40	0	1	17,8

Pathologisch-anatomischer Befund: Nieren groß, Rinde hyperämisch. Mikroskopisch: Parenchymatöse Degeneration an den gewundenen Harnkanälchenepithelien bis zur Koagulationsnekrose. Glomeruli blutreich. Mäßige Verfettung an den Glomerulusepithelien, hier und da auch der gewundenen Kanälchenepithelien; in diesen hyaline Zylinder.

Findet sich so schon eine anatomisch feststellbare Schädigung, sowohl der Glomeruli als auch der Tubuli, so ist die Störung an den Gefäßen hier besonders hochgradig und deutlich. Auf Kochsalz und Coffein tritt zwar noch Diurese ein, aber sie ist im Vergleich zu der beim Normaltier oder zu der im vorigen Versuch doch minimal. Besonders deutlich tritt die Schädigung an den Gefäßen im Verhalten der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit zutage. Sowohl auf Dilatations- als auch auf Kontraktionsreiz ist die Beschleunigung oder Abnahme der Durchströmungsgröße ganz außerordentlich gering. Ihre Zunahme war auf Coffein deutlicher als auf NaCl, aber sehr rasch vorübergehend.

Versuch 9.

Kaninchen Nr. 13 von 1460 g Gewicht erhielt vor 25 Stunden 0,45 g Neosalvarsan (= 0,31 g pro Kilogramm) in 20 ccm destilliertem Wasser intra-

venös. Tier sichtlich krank, Atmung schlecht. Blase bei Eröffnung der Bauchhöhle fast leer (wenige Tropfen konnten nicht aufgefangen werden). Darm etwas aufgetrieben.

	Zeit	Blut-druck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungs-geschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	$4^h\ 45'$	48	0	0	17,2
NaCl	$4^h\ 50'$	48	3	1	17,2
Zwischenmessung	$5^h\ 05'$	45	0	0	17,6
Adrenalin	$5^h\ 08'$	65	0	0	17,5
Zwischenmessung	$5^h\ 20'$	43	0	0	17,3
Coffein	$5^h\ 25'$	40	0	1	17,2

Pathologisch-anatomischer Befund: Niere groß, Rinde stark hyperämisch. Mikroskopisch: Degenerationszustände im Bereich der gewundenen Harnkanälchen, die im einzelnen verschieden weit bis zur Koagulationsnekrose vorgeschritten sind; auch die proximalen Teile der Übergangsstücke in der Weise verändert. Die Glomeruli blutgefüllt, füllen den Kapselraum ganz aus. Bei Fettfärbung sieht man reichlich Fettröpfchen in den Glomerulusepithelien auf dem visceralen Blatt der Baumannschen Kapsel und in den gewundenen Harnkanälchen-Epithelien. In vielen der Lumina der letzteren auch hyalines Gerinnsel. Leucytenextravasation findet sich nicht.

Der Versuch zeigt die fast völlige Aufhebung der Kontraktions- und Dilatationsfähigkeit der Nierengefäße auf den entsprechenden Reiz noch deutlicher wie der vorige Versuch. Die Diurese ist so gut wie Null. Sehr charakteristisch für die Arsenvergiftung ist der relativ niedrige Blutdrück und im anatomischen Bilde die Blutfülle der Glomeruli. Wenn an den Tubuli contorti hier zwar auch die Erscheinungen der fettigen Degeneration gefunden werden, so sind sie doch lange nicht so hochgradig, wie bei der Vergiftung mit Sublimat. In Versuch 5 finden wir diese Zustände weit stärker ausgeprägt und fortgeschritten und doch ist dort die Durchströmungsgeschwindigkeit auf Diuresereiz und die Diurese selbst erheblich besser.

Im wesentlichen kann ich also die Befunde von Alwens bestätigen, daß die Wirkung des Neosalvarsans auf die Funktion der Nieren derjenigen des Acidum arsenicosum ähnelt. Auffallend ist allerdings in meinen Versuchen, daß bei einer Dosis von 0,3 g Neosalvarsan pro Kilogramm Tier derartig schwere Vergiftungserscheinungen und Funktionsstörungen an der Niere eintreten, während doch 0,3 g pro Kilogramm die Dosis tolerata für das Kaninchen sein soll. Es dürfte dies aber wohl mit der Stärke der Konzentration zusammen-

hängen, die in diesem letzten Versuch 2,25% beträgt. Es wurde ja schon zu Anfang dieses Kapitels darauf hingewiesen, daß die Toxizität des Salvarsans mit steigender Konzentration zunimmt.

D. Versuche an Tieren, die mit Neosalvarsan + Sublimat in Mischspritze vorbehandelt waren.

Ehe ich auf die Versuche mit dem sogenannten Linserschen Gemisch selbst eingehe, ist es erforderlich, einiges über die chemischen Umsetzungen zu sagen, die beim Zusammenbringen von Neosalvarsan und Sublimat entstehen. Dabei ist es nicht gleichgültig, wieviel von der 1%igen Sublimatlösung einer bestimmten Menge von Salvarsan oder Neosalvarsan zugesetzt wird. Bülow hat nachgewiesen, daß der schmutziggrüne Niederschlag, der sich beim Zusatz von Sublimat zum Salvarsan bildet, immer heller und schließlich fast weiß wird, je mehr Sublimat zugesetzt wird. Er glaubt daher, daß es sich zunächst um eine sogenannte Vorfällung handelt, die gewisse Schlackstoffe aus dem Salvarsan entfernt. Es würde demgemäß die Lösung nach Ausscheidung dieser Schlackstoffe ein gereinigtes Salvarsan, bzw. Neosalvarsan darstellen.

Rothmann hat dann zuerst nachgewiesen, daß bei der Umsetzung, die durch das dem Neosalvarsan zugesetzte Sublimat entsteht, eine Reduktion dieses Salzes stattfindet, die über Kalomel führt und daß dabei metallisches Quecksilber in kolloidaler Form gefällt wird. Die dabei entstehende Oxydation des Salvarsans muß nach Rothmanns Ansicht sehr unbedeutend sein. Somit hätten wir aber damit zu rechnen, daß das Quecksilber, welches nunmehr in unlöslicher Form im Gemisch vorhanden ist, therapeutisch unwirksam sein müßte.

Dem ist indessen nicht so; denn es ist aus der Literatur bekannt, daß nach Einverleibung der Linserschen Mischung gelegentlich Quecksilberstomatitiden beobachtet worden sind. Diese können aber nur dann zustande kommen, wenn Schwefelwasserstoff mit nichtkomplexem Quecksilber zu reagieren Gelegenheit hat. Es ist somit durch das Auftreten derartiger Entzündungen am Zahnfleisch der Beweis erbracht, daß das zunächst als unlösliches Hg eingeführte Präparat im Organismus eine Umwandlung in eine lösliche Queksilberverbindung erleiden muß.

Was geschieht nun aber mit der Salvarsankomponente des Gemisches? Wenn in der ersten Zeit der Mischspritzenbehandlung von einigen Autoren gelegentlich die Ansicht geäußert wurde, daß durch das zur Salvarsanlösung hinzugefügte Sublimat das Salvarsan vollständig zerstört werde, so ist das zweifellos nicht richtig. Denn die

guten klinischen Erfolge, die mit der Methode allerwärts erzielt werden, lassen ja schon vermuten, daß neben dem frisch entstandenen kolloidalen Quecksilber die Salvarsankomponente noch wirksam sein muß.

Eine andere Befürchtung, welche jetzt noch häufig genug geäußert wird, ist die Möglichkeit einer stärkeren Oxydation des Salvarsans bei der Reduktion des Sublimats. Schon seit Ehrlich sind aber derartige Oxydationsprodukte der Salvarsanpräparate besonders gefürchtet, weil sie einen hohen Toxizitätsgrad besitzen. Wir haben auch bei den oben erwähnten Versuchen von Marschalko und Castelli gesehen, daß Kaninchen gegen derartige Präparate besonders empfindlich sind. Aber Rothmann hat bereits darauf hingewiesen, daß bei der Linserschen Mischung die Oxydation des Salvarsans nicht sehr hochgradig sein kann. Ebenso hat Schumacher dann exakt bewiesen, daß diese Oxydation bei dem in Frage stehenden Gemisch minimal sein müsse mit Hilfe des sogenannten Neosalvarsan-Albarginbildes. Es ist dies eine Reaktion, die durch Bindung von Neosalvarsan an das Nuclein des Zellkerns von Gewebs- und Eiterausstrichen zustande kommt. Ein stark verändertes, beispielsweise stark oxydiertes Neosalvarsan gibt diese Reaktion nicht. Schumacher schließt nun aus dem Umstande, daß auch das Neosalvarsan-Sublimatgemisch diese Nucleinverbindung eingeht, daß es sich um keine stärkere Oxydation der Salvarsankomponente im Gemisch handeln könne.

Die ausführlichsten Untersuchungen, die über die chemischen Umsetzungen in der sogenannten Mischspritze existieren, sind die von Binz und Bauer. Sie haben festgestellt, daß neben metallischem kolloidalem Hg in der Hauptsache Neosalvarsansäure entsteht und daß die übrigen Reaktionsprodukte, besonders die gefürchteten stark giftigen Arsinoxyde nicht in wesentlichen Mengen auftreten.

Die weiteren Prüfungen der Neosalvarsan-Sublimatmischung im Tierexperiment wie sie Kolle vorgenommen hat, haben ergeben, daß sogar eine gewisse Entgiftung des Sublimats erfolgt. Wenn die Mischung sofort injiziert wird, so tritt keine erhebliche Zunahme der Giftigkeit des Neosalvarsans ein, sie erfolgt erst bei länger dauernder Einwirkung von Quecksilberverbindungen in größeren Mengen auf Arsenobenzolderivate und ist dann im wesentlichen auf die Bildung von Arsinoxyden zurückzuführen.

Die für diese Arbeit vorgenommenen Versuche mit dem Linserschen Gemisch sind mit verschieden hohen Dosen von Neosalvarsan + Sublimat unter verschieden langer Einwirkungszeit ausgeführt. Der eine in der Weise, daß vor der Einverleibung des Gemisches die Funktion der Nieren am Normaltier geprüft wurde.

Versuch 10.

Kaninchen Nr. 25 von 1930 g Gewicht erhielt 7 Stunden vor der Operation 0,15 g Neosalvarsan in 20 ccm destilliertem Wasser (= 0,07 g pro Kilogramm) + 1/4 ccm (= 0,0025 g der 1%igen Sublimatlösung in die Ohrvene injiziert. Das Tier ist ganz munter. Blase mäßig gefüllt. Im durch Punktion entleerten Urin keine pathologischen Formelemente. Albumen negativ. Dauer der Operation 25 Minuten.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	$4^h\ 35'$	72	2	3	9,1
NaCl	$4^h\ 40'$	72	17	20	6,9
Zwischenmessung	$4^h\ 55'$	75	4	4	9,3
Sensibler Reiz	$4^h\ 58'$	90	1	0	10,0
Zwischenmessung	$5^h\ 10'$	72	0	0	9,1
Adrenalin	$5^h\ 12'$	115	0	0	10,7
Zwischenmessung	$5^h\ 20'$	70	0	1	9,2
Coffein	$5^h\ 22'$	65	5	7	8,1
	$5^h\ 30'$	70	2	3	9,4

Pathologisch-anatomischer Befund: Nieren ohne Besonderheiten, Rinde etwas hyperämisch. Mikroskopisch: Im Bereich der gewundenen Harnkanälchenepithelien keine degenerativen Veränderungen. Die Glomeruli hyperämisch; keine Verfettungen an den Epithelien nachweisbar.

Die funktionelle Prüfung zeigt gute Kontraktion der Gefäße auf sensiblen Reiz und Adrenalin und ebensogute Dilatationsfähigkeit auf Diuresereiz. Beide Reaktionen fallen sogar so kräftig aus, daß zunächst an eine Übererregbarkeit der Gefäße gedacht werden könnte, wie sie in den Anfangsstadien der Sublimatvergiftung vorkommen. Indessen ist sie doch nicht so stark wie auf Kochsalz und Coffein, wie beispielsweise in Versuch 4. Bemerkenswert bei diesem Versuch war hier, daß die Gefäßerweiterung auf Diuresereiz viel länger nachweisbar blieb als bei den vorigen Versuchen, selbst länger als beim Normaltier.

Das histologische Präparat der Niere läßt jede Andeutung einer Schädigung durch Hg, die sich ja an den Tubuli dokumentieren müßte, vermissen. Das einzige was hier auf eine Arsenwirkung deutet, ist die Blutfülle der Glomeruli. Im großen und ganzen wird also bei dieser Dosierung im Tierversuch nach 7stündiger Dauer der Einwirkung des Gemischs eine stärkere Gefäßschädigung sowohl durch Arsen als auch eine funktionelle oder anatomische Nierenläsion durch das gleichzeitig gegebene Sublimat vermißt.

Versuch 11.

Kaninchen Nr. 20 von 2750 g Gewicht erhielt 5 Stunden vor der Operation 0,3 g (= 0,107 g pro Kilogramm) Neosalvarsan + 1 ccm (= 0,01 g) Sublimat intravenös injiziert. Das Tier ist munter. Blase mäßig gefüllt (20 ccm Urin). Bei der Eiweißprobe leichte Trübung. Im Sediment vereinzelt hyaline Zylinder; ganz vereinzelt Erythrocyten, keine Leukocyten. Dauer der Operation 25 Minuten.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	4^h 50′	60	0	2	14,1
NaCl	5^h 00′	70	10	8	13,6
Zwischenmessung	5^h 15′	70	1	1	14,8
Sensibler Reiz	5^h 17′	80	0	0	15,6
Zwischenmessung	5^h 30′	70	0	0	15,0
Adrenalin	5^h 32′	85	0	0	16,0
Zwischenmessung	5^h 50′	65	0	0	15,2
Coffein	6^h 00′	62	6	4	14,2
	6^h 10′	65	1	0	15,6

Pathologisch-anatomischer Befund: Niere groß, Rinde deutlich hyperämisch. Mikroskopisch: In den Hauptstücken fädig-körnig geronnene Inhaltsmassen; Schwellung der Epithelien. Ungleichmäßige Hperämie der Glomeruli ohne Kernvermehrung. Im Kapselraum zum Teil geronnene Eiweißmassen. Kernfärbbarkeit anscheinend überall erhalten. Fettfärbung so gut wie negativ.

Funktionell sehen wir hier die Kontraktionsfähigkeit der Gefäße noch ganz leidlich erhalten. Dagegen ist die Durchströmungsgröße auf Diuresereiz nicht mehr so groß wie im vorigen Versuch. Auch die Diurese selbst, die auf NaCl besser ist als auf Coffein, läßt schon zu wünschen übrig. Die Durchströmungsgeschwindigkeit selbst kehrte relativ rasch zur Norm zurück.

Anatomisch ist der Befund sehr geringgradig und würde, wenn die Schwellung an den Epithelien und die Gerinnselbildung auf Hg-Schädigung zurückgeführt werden sollte, die Funktionsstörung an den Gefäßen nicht erklären können. In diesem Stadium sekundärer Gefäßschädigung durch Quecksilber müßten wir eher eine Übererregbarkeit an den Gefäßen und eine kräftige Diurese auf NaCl und Coffein erwarten.

Wir haben es hierbei also trotz der relativ hohen Sublimatgabe wohl nur mit einer Gefäßschädigung durch die Salvarsankomponente des einverleibten Gemisches zu tun. Dafür spricht auch wieder die

makroskopische und mikroskopische Blutfülle der Glomeruli, die wir bei der Sublimatintoxikation vermißt haben.

In den beiden folgenden Versuchen sehen wir nun die Verstärkung der Gefäßschädigung durch nur leichte Erhöhung der Neosalvarsandosis bereits viel weiter vorgeschritten.

Versuch 12.

Kaninchen Nr. 23 von 1800 g Gewicht erhielt vor 5 Stunden 0,3 g (= 0,16 g pro Kilogramm) Neosalvarsan in 20 ccm destilliertem Wasser + 1/4 ccm (= 0,0025 g) der 1 %igen Sublimatlösung intravenös. Das Tier macht einen entschieden kranken Eindruck. Die Blase enthält 5 ccm dunklen Urin. Albumen deutlich positiv. Vereinzelt hyaline Zylinder und rote Blutkörperchen. Dauer der Operation 35 Minuten.

	Zeit	Blut-druck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) rechts	Durchströmungs-geschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	5^h 00′	50	0	1	12,7
NaCl	5^h 05′	53	4	3	12,2
Zwischenmessung	5^h 15′	51	1	0	12,6
Sensibler Reiz	5^h 17′	60	0	0	12,8
Zwischenmessung	5^h 30′	55	0	0	12,5
Adrenalin	5^h 32′	75	0	0	13,0
Zwischenmessung	5^h 50′	50	0	2	12,5
Coffein	5^h 55′	45	2	1	12,8
NaCl	6^h 05′	47	1	0	12,8
	6^h 10′		Atemstillstand.		

Pathologisch-anatomischer Befund: Niere groß; Rinde hyperämisch. Mikroskopisch: Im Bereich der gewundenen Harnkanälchenepithelien keine stärkeren Veränderungen. Das einzig Konstatierbare ist eine geringe Auflockerung des proximalen, dem Lumen benachbarten Zellprotoplasmas. Gerinnselbildung im Lumen der Harnkanälchen; solche auch im Kapselraum. An den Glomerulusepithelien jedoch nichts Besonderes. Hier und da Fett in den Harnkanälchenepithelien.

Wir sehen hier also trotz nur geringer Erhöhung der Neosalvarsandosis im Vergleich zum vorigen Versuch erhebliche Zunahme der Gefäßschädigung. Dabei ist die Dosis des zur Neosalvarsanlösung zugesetzten Sublimats erheblich geringer (nur 1/4 der im vorigen Versuch), die Einwirkungszeit die gleiche. Sowohl die Kontraktions- als auch die Dilatationsfähigkeit sind aufs schwerste geschädigt, die Diurese auf den entsprechenden Reiz dementsprechend nur gering. Die Durchströmungsgeschwindigkeit nahm auf Diuresereiz nur ganz vorübergehend zu, wie wir das schon früher bei ähnlichen Schädigungen nach Quecksilber und Neosalvarsan gesehen haben.

Der folgende Versuch ist mit etwa der gleichen Dosis Neosalvarsan bei Zusatz der doppelten Menge Sublimat vorgenommen.

Versuch 13.

Kaninchen Nr. 24 von 1900 g Gewicht erhielt $4^1/_2$ Stunden vor der Operation 0,3 g (= 0,15 g pro Kilogramm) Neosalvarsan in 20 ccm destilliertem Wasser + $^1/_2$ ccm (= 0,005 g) Sublimat der 1 %igen Lösung intravenös. Tier matt wie das vorige. Die Blase enthält 8 ccm trüben Urin. Albumen: starke Trübung. Im Sediment vereinzelt hyaline Zylinder, viele Erythrocyten. Dauer der Operation 25 Minuten.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	3^h 30′	45	0	0	16,2
NaCl	3^h 40′	50	4	4	16,3
Zwischenmessung	3^h 50′	42	0	0	16,5
Adrenalin	4^h 00′	—[1]	0	0	17,0
Zwischenmessung	4^h 15′	—	0	0	16,8
Coffein	4^h 20′	—	1	2	16,8
	4^h 30′	—	0	1	Atemstillstand

Pathologisch-anatomischer Befund: Niere groß, Rinde hyperämisch. Mikroskopisch: Mäßige Hyperämie der Rindenkapillaren einschließlich der der Glomeruli. Am Epithel der gewundenen Harnkanälchen und der Glomeruli keine degenerativen Veränderungen, sowie keine Verfettung nachweisbar.

Dieses Tier ist bei gleicher, eher geringerer Neosalvarsan- und doppelter Sublimatdosis in der Funktion seiner Nieren eigentlich noch stärker geschädigt als das vorige. Auf die Prüfung der Kontraktionsfähigkeit der Gefäße durch sensiblen Reiz wurde wegen schlechter Atmung des Tieres verzichtet. Auf Adrenalin tritt noch eine geringe Verminderung der Durchströmungsgeschwindigkeit ein. Dagegen ist von einer Zunahme der Durchströmungsgröße auf Diuresereiz keine Rede mehr. Auch die Diurese selbst ist kaum noch nennenswert.

Dabei läßt sich anatomisch eine Nierenschädigung kaum nachweisen. Wir haben hier also in den beiden letzten Versuchen durchaus ein Verhalten, wie es dem der sogenannten vaskulären Nephritis von Schlayer und Hedinger durchaus entspricht: schwerste funktionelle Schädigung der Nierengefäße bei geringem oder fehlendem anatomischen Befund. Dabei ist die Einwirkung des Gemisches hier viel kürzer gewesen als beispielsweise bei dem Versuch 8, bei dem das

[1]) Thrombose in der Carotiskanüle.

Tier funktionell durch reines Neosalvarsan in derselben Weise geschädigt ist, bei dem aber die Einwirkungszeit über dreimal so lang war, wie in den beiden letzten Versuchen.

Die schwere Funktionsstörung in den Nieren muß bei toxischen Dosen des Gemisches also relativ frühzeitig einsetzen. Das zeigt ein etwas länger dauernder Versuch am Normaltier, das erst nach Feststellung der Funktion seiner Nieren das Gemisch injiziert erhielt.

Versuch 14.

Kaninchen Nr. 17 von 3100 g Gewicht. Urin ohne Besonderheiten. Dauer der Operation 25 Minuten.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Diurese (Tropfen in 5 Minuten) links	rechts	Durchströmungsgeschwindigkeit auf 3 ccm in Sekunden
Beginn	5h 08′	78	2	3	15,0
Adrenalin	5h 18′	130	0	0	17,6
Zwischenmessung	5h 30′	90	1	0	15,2
NaCl	4h 32′	92	20	18	13,1
Zwischenmessung	5h 40′	90	3	3	14,8
Coffein	5h 42′	90	9	10	13,0
Zwischenmessung	5h 50′	90	2	1	14,9
0,45/20 Neosalv.[1] + 0,01 $HgCl_2$	5h 52′ bis 6h 00′	86—90	4	5	14,2
Zwischenmessung	6h 10′	92	1	0	15,1
NaCl	6h 12′	95	8	7	14,5
Zwischenmessung	6h 25′	85	1	1	15,6
Sensibler Reiz	6h 26′	90	0	0	15,8
Zwischenmessung	6h 30′	78	0	0	15,5
Adrenalin	6h 32′	100	0	0	15,9
Zwischenmessung	6h 44′	75	0	0	15,8
Coffein	6h 45′	68—70	2	1	15,7
Zwischenmessung	6h 50′	65	0	0	16,5
Adrenalin	6h 52′	80	0	0	16,5
NaCl	6h 59′	55	0	0	17,0

Pathologisch-anatomischer Befund: Nieren groß; Rinde hyperämisch. Mikroskopisch: Im Bereich der Glomeruli die Kapillaren stark blutgefüllt; keine entzündlichen Veränderungen; am Epithel nichts Besonderes. Die gewundenen Harnkanälchenepithelien zeigen intakten Kernapparat. Die Protoplasmaleiber an keiner Stelle irgendwie stärker geschädigt. Es finden sich in verschiedenen Harnkanälchenlumina Gerinnselbildungen, ab und zu ein abgestoßenes Epithelium; ganz vereinzelt sieht man auch im Lumen das eine oder andere rote Blutkörperchen.

1) = 0,14 Neosalv. pro Kilo.

Der Versuch zeigt, wie schnell bei toxischen Dosen des Gemisches die Gefäßschädigung einsetzt, und zwar ist hier bereits 1 Stunde nach Einverleibung des Gemisches die Gefäßschädigung und damit die Aufhebung der Diurese komplett. Dabei zeigt sich im anatomischen Bilde keine Spur einer Schädigung durch das zugeführte Sublimat. Es hat also den Anschein, als ob mit Erhöhung der Sublimatdosis die Toxizität des Gemisches für das Kaninchen zunähme.

Merkwürdig an allen diesen mit dem Neosalvarsan-Sublimatgemisch angestellten Versuchen ist jedenfalls die Tatsache, daß jede Andeutung einer Schädigung durch das mit zugeführte Sublimat fehlt. Kolle hat zwar darauf hingewiesen, daß das Hg in dem Gemisch stark entgiftet wird. Aber man wird meinen Versuchen gegenüber vielleicht den Einwand erheben, daß die Einwirkung des Gemisches vielleicht nicht lange genug gedauert hat, um sich manifestieren zu können. Die Operationen bei den kombiniert behandelten Tieren wurden deshalb relativ früh nach Einverleibung des Gemisches ausgeführt, weil die Tiere zu dieser Zeit einen kranken Eindruck machten und ich fürchten mußte, sie nutzlos zu verlieren, wenn ich länger zuwartete. Ich habe aber ein Tier (Kaninchen Nr. 22) von 1920 g Gewicht mit derselben Dosis (0,15 g Neosalvarsan = 0,08 g pro Kilogramm + $^1/_2$ ccm der 1%igen Sublimatlösung) vorbehandelt wie das Tier in Versuch 10. Nach 4 Tagen wurde das Tier getötet. Es war bis dahin vollkommen munter.

Die histologische Untersuchung der Nieren ergab im Bereich der Rindenepithelien keine stärkeren degenerativen Veränderungen. Das Einzigste, was sich feststellen läßt, ist eine hier und da vorhandene Gerinnselbildung in den Harnkanälchenlumina. An den Glomeruli nichts Besonderes. Verfettungen fehlen. Also auch hier keine Andeutung einer irgendwie nennenswerten Quecksilberschädigung in der Niere. Es dürfte daraus zu schließen sein, daß für das Neosalvarsan-Sublimatgemisch 0,07—0,08 g Neosalvarsan die Dosis tolerata für das Kaninchen ist bei einem Zusatz von $^1/_4$—$^1/_2$ ccm einer 1%igen Sublimatlösung.

Es wäre nun natürlich von Interesse zu erfahren, wie sich die Verhältnisse bei der intramuskulären Injektion des Gemisches gestalten, wo die Wirkung des Quecksilbers dann auch längere Zeit beobachtet werden könnte. Äußere Gründe, insbesondere Mangel an Tieren, ließen mich weitere Untersuchungen in dieser Richtung zunächst nicht ausführen. Sie erschienen mir fürs Erste auch nicht so dringend, da ja die Methode der einzeitig kombinierten Neosalvarsan-Quecksilberbehandlung von Linser gerade für die intravenöse An-

wendung angegeben worden ist. Die intramuskuläre Verwendung des Gemisches kommt ja auch nur da in Frage, wo die intravenöse Applikation nicht möglich ist. Dieses Moment wird beim Erwachsenen kaum eine Rolle spielen. Angezeigt ist sie vor allen Dingen für die kongenitale Syphilis beim Säugling und in den allerersten Lebensjahren, wo die Venen für eine intravenöse Injektion noch nicht genügend entwickelt sind. Sie ist hier besonders deshalb indiziert, weil die intramuskuläre Anwendung des Gemisches im Gegensatz zur reinen intramuskulären Neosalvarsaninjektion fast nie Abszesse macht.

Aus den im vorhergehenden angeführten Versuchen haben wir ersehen, daß das Neosalvarsan-Sublimatgemisch bei seiner akuten toxischen Wirkung vornehmlich die schädigende Komponente in seiner Arsenwirkung entfaltet. Es wäre zweifellos nicht richtig, aus dem Mangel jeder Andeutung einer Quecksilberschädigung den Schluß ziehen zu wollen, als ob das mit zugeführte Quecksilber bei der Syphilisbehandlung überhaupt nicht zur Wirkung käme. Wir haben schon weiter oben bei der Besprechung der chemischen Umsetzungen festgestellt, daß eine Hg-Wirkung da sein muß, wenn anders das Auftreten einer Quecksilberstomatitis, die von verschiedenen Seiten berichtet worden ist, erklärt werden soll. Daß sie nicht häufiger beobachtet wird, ist kein Gegengrund gegen die Annahme einer vorhandenen Quecksilberwirkung, bekommen doch auch bei Anwendung intramuskulär einverleibter unlöslicher Hg-Präparate längst nicht alle Patienten eine Quecksilberstomatitis.

Wenn wir damit überhaupt auf die Frage der Zweckmäßigkeit der einzeitig kombinierten Neosalvarsan-Quecksilberbehandlung kommen, so möchte ich an dieser Stelle nochmals betonen, daß ich aus meinen Versuchen keinerlei weitgehende Rückschlüsse auf die Wirkung des Mittels beim Menschen ziehen möchte. So viel scheint mir aber aus den Versuchen hervorzugehen, daß wir es hier mit einer Verstärkung der Salvarsankomponente des Gemisches zu tun haben, eine Vermutung, die schon von verschiedenen Seiten ausgesprochen worden ist. Es scheint daher der Schluß außerordentlich naheliegend, daß dieser Komponente in therapeutischer Beziehung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muß.

Kolle hat in seinen Arbeiten über das Silbersalvarsan betont, daß bei diesem wie auch beim Neosalvarsan-Sublimatgemisch, eine chemotherapeutische Aktivierung des Salvarsans stattfindet, d. h. die Salvarsanwirkung erheblich gesteigert wird. Es erscheint damit die Methode der einzeitig kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung

für die Abortivkur der Syphilis eine besondere Bedeutung zu gewinnen.

Von verschiedenen Seiten ist häufig genug betont worden, daß gerade die Einführung des Sublimats zum Neosalvarsan deshalb nicht ganz unbedenklich erscheint, weil das Sublimat ein besonders starkes Reduktionsmittel ist. Man hat statt dessen bekanntlich andere organische Quecksilberverbindungen mit dem Neosalvarsan kombiniert, die einer Oxydation dieses Präparats eine nicht so erwünschte Gelegenheit bieten. Lange genug ist darüber gestritten worden, ob zur einzeitigen Kombination mit Neosalvarsan das Novasurol oder Cyarsal nicht geeigneter erscheint. Ich hatte anfangs auch die Absicht, Vergleichsuntersuchungen in dieser Richtung anzustellen; sie mußten aber mit Rücksicht auf die bereits angeführten Schwierigkeiten unterbleiben. Es erscheint aber durchaus angezeigt, derartige Vergleiche im Tierversuch anzustellen. In ihrer therapeutischen Wirksamkeit dürfte die eine der anderen Kombinationsmethode, soweit man das klinisch feststellen kann, kaum nennenswert überlegen sein. Die Hauptfrage in dieser Richtung scheint mir die zu sein, ob durch Kombination des Neosalvarsans mit dem einen oder anderen organischen Quecksilberpräparat sich eine Abschwächung der Toxizität gegenüber der Kombination mit Sublimat erreichen läßt. In dieser Richtung dürften weitere tierexperimentelle Arbeiten mit der obigen Methode beachtenswerte Resultate liefern.

Zusammenfassung.

1. Die Methode der direkten Messung der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit in der Niere erbringt den Beweis, daß bei der Diurese, gleichgültig ob sie durch Salzlösungen oder Purinkörper hervorgerufen wird, eine Erhöhung der Durchströmungsgeschwindigkeit in den Nieren stattfindet.

2. Die Vermehrung des Blutdurchflusses in den Nieren geht nicht parallel mit der Dauer und der Menge der Urinausscheidung. Jedenfalls kehrt sie früher zum Ausgangspunkt zurück, ehe die Diurese aufgehört hat.

3. Wenn somit die Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes in den Nieren auch einen maßgebenden Einfluß auf die Harnsekretion hat, so ist sie zweifellos nicht der einzige Faktor, der bei ihrer Erhöhung zum Zustandekommen der Diurese notwendig ist.

4. Mit der Methode der direkten Messung der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit in den Nieren werden die Anschauungen von Schlayer und Hedinger bezüglich der akuten toxischen Nephritis insofern be-

stätigt, als bei der vorwiegend tubulären Schädigung durch Sublimat zunächst eine Übererregbarkeit der Gefäße und vermehrte Harnsekretion auf Diuresereiz eintritt. Erst bei stärkerer Intoxikation hört die Dilatationsfähigkeit und Kontraktionsfähigkeit der Gefäße bei gleichzeitigem Versiegen der Harnabsonderung auf.

5. Das Neosalvarsan macht bei Anwendung toxischer Dosen schon frühzeitig eine Schädigung der Gefäße, die sich in Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit und Verminderung bzw. Aufhebung der Dilatationsfähigkeit der Nierengefäße mit raschem Aufhören der Harnsekretion zeigt.

6. Bei der Anwendung des sogenannten Linserschen Gemisches (Neosalvarsan + Sublimat) beträgt die Dosis tolerata beim Kaninchen 0,07—0,08 g Neosalvarsan pro Kilogramm Tier + $^1/_4$—$^1/_2$ ccm Sublimat der 1%igen Lösung (0,0015—0005 g).

7. Bei Anwendung toxischer Dosen dieses Gemisches steht dessen Salvarsankomponente im Vordergrund der Wirksamkeit.

8. Die Toxizität äußert sich bei der Prüfung des Gemisches an der Nierenfunktion im Tierversuch durch frühzeitige schwerste Gefäßschädigung bei vollkommenem Mangel einer nachweisbaren Quecksilberschädigung.

9. Es tritt somit durch die Kombination beider Mittel eine hochgradige Entgiftung des Sublimats gegenüber der bloßen Verwendung dieses Quecksilbersalzes ein.

Literatur.

Adler und Wiechowski, Über Melaninsäuren und deren Wirkung im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1922, Bd. 92, Hft. 1/2. — Almkvist, Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers bei der Hg-Vergiftung. Nord. med. Arch. Abt. II 1903, Hft. 2. — Derselbe, Über die Pathogenese des merkuriellen Speichelflusses und Durchfalls nebst ihrem Verhalten zu den merkuriellen Veränderungen anderer Organe. Derm. Zeitschr. 1918, Bd. 26, S. 253. — Alwens, Experimentelle Studien über den Einfluß des Salvarsans und Neosalvarsans auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 177. — Barkroft und Brodie, The gaseous metabolism of the kidney. Journal of Physiologie 1905 u. 1905/6, Bd. 32 u. 33. — Binz und Bauer, Über die Reaktionen, welche bei der allgemeinen Verwendung von Salvarsan und Sublimat stattfinden. Zeitschr. f. angewandte Chemie 1921, Nr. 42. — Böhm, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen der arsenigen Säure. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1874, Bd. 2, Hft. 2/3. — Bülow, Über die Einwirkung von HgCl auf Salvarsan. Sitz.-Ber. d. med. naturw. Ver. zu Tübingen v. 31. 3. 1919. — Castelli, Über Neosalvarsan. Zeitschr. f. Chemother., I. Tl., Originale, 1923, S. 321. — Cushny und Lambie, The action of Diuretics. Journal of Physiologie 1921, Bd. 55, S. 276. — Gottlieb und Magnus, Über die Beziehungen der Nierenzirkulation zur Diurese. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1901, Bd. 45, Heft 3/4. — Hedinger,

Über die Wirkungsweise von Nieren- und Herzmitteln auf kranke Nieren. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100. — Jakobj, C., Zur Mechanik der Nierensekretion. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36. — Kochmann, Die Toxizität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen an Hund und Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 18. — Kolle, Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate mit besonderer Berücksichtigung der Metallsalvarsane und der einzeitigen intravenösen Salvarsan-Quecksilbertherapie. Med. Klin. 1921, N. 50. — Löwi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1905, Bd. 53, Hft. 1. — Marschalko, Über Neosalvarsan. Deutsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 34. — Rothmann, Über das Wesen der intravenösen Sublimat-Salvarsaneinspritzung nach Linser. Ebenda, 1921, Nr. 3. — Schlasberg, Der Einfluß des Salvarsans auf die Nieren bei intravenösen Injektionen. Derm. Zeitschr. 1912, Bd. 19. — Schlayer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 90. — Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 406 ff. — Schumacher, Wie ist die gute Wirkung der Linserschen Mischspritze zu erklären? Derm. Wochenschr. Bd. 73, Nr. 38. — Tamura und Miwa, Über den Sauerstoffverbrauch der Niere mit Berücksichtigung ihrer Funktion. Beitr. z. Physiol. und Pharm. der Nierenfunktion 1920, Bd. 23, Hft. 3. — Wechselmann, Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin 1913.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Zur Pharmakologie der Kampfergruppe.

Vergleich eines isomeren Kampfers mit Japankampfer.

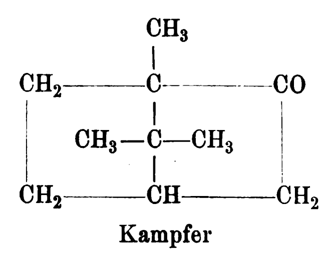
Von

Dr. T. Amakawa (Japan).

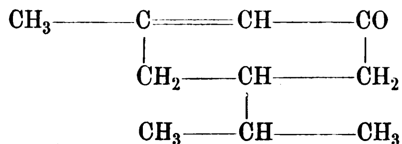
(Mit 13 Kurven.)

(Eingegangen am 10. X. 1923.)

Schon vor vielen Jahren hat Gottlieb[1]) festgestellt (1894), daß ein dem Kampfer isomeres, synthetisch gewonnenes Präparat, das 3-Methyl-5-isopropyl △ 2. 3-Cyclohexenon, die typische Kampferwirkung besitzt. Der Körper enthält die Gruppe CH_3—CH—CH_3 nicht wie der Kampfer als Kohlenstoffbrücke, sondern gleichsam umgeklappt an 5-Kohlenstoff des Kohlenstoffringes. Außerdem ist eine Doppelbindung unter Wasserstoffaustritt eingetreten, und die Methylgruppe hängt an einem anderen Kohlenstoff als beim Kampfer.



Kampfer



3-Methyl-5-isopropyl △ 2 . 3-Cyclohexenon = Hexeton

1) R. Gottlieb bei E. Knoevenagel, Annalen der Chemie 1894, Bd. 281, S. 46.

Dieser isomere Kampfer hat nun dadurch ein erhöhtes Interesse erhalten, daß er nach der Mitteilung von Gottlieb und Schulemann[1] in wässerigen Lösungen von Natriumsalizylat glatt und haltbar löslich ist, während der Japankampfer durch dieses Lösungsmittel nur in weit geringerem Maße und erst durch größere Mengen salizylsaueren Salzes in wässerige Lösung gebracht werden kann. Mit dieser guten Löslichkeit mit Natriumsalizylat — 10 g des Körpers lösen sich glatt in 100 ccm 20%igem Natriumsalizylat — verbindet das 3-Methyl-5-isopropyl △2.3-Cyclohexenon den Vorzug sehr ausgesprochener Kampferwirkung auf Atmung und Herz und völlige Reizlosigkeit bei subkutaner Injektion. Das im Folgenden als »Hexeton« bezeichnete Präparat hat sich nach den Mitteilungen von Krehl und Franz[2] klinisch als Kampferersatz sehr gut bewährt.

Die vorliegende Untersuchung hat sich die Aufgabe gestellt, das Hexeton an den wichtigsten Angriffspunkten der Kampfergruppe mit dem Japankampfer zu vergleichen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß das Hexeton in allen wesentlichen Punkten qualitativ wie der Kampfer wirkt, in quantitativer Beziehung aber an allen Testobjekten dem Kampfer wesentlich überlegen ist.

Das allgemeine Wirkungsbild an verschiedenen Tierarten

stimmt mit dem Kampfer durchaus überein. An Fröschen tritt nach Hexeton wie nach Kampfer Lähmung des Nervensystems ein und zwar zuerst zentrale Lähmung, der dann die schon von Wiedemann[3] beschriebene kurareartige Lähmung der motorischen Nervenendapparate nachfolgt. Die Ischiadikusreizung wird erst nach stundenlanger Lähmung der Frösche unwirksam, führt aber an einer abgebundenen Hinterextremität im Claude-Bernardschen Versuch auch bei schwächsten Strömen zum Tetanus — ein Beweis für die spät einsetzende Kurarewirkung bei völlig erhaltener Erregbarkeit der Muskeln. Die Hexetonwirkung am Frosch ist aber besser als die Kampferwirkung geeignet, die erregende Komponente der Wirkung zu erweisen, da man nach Hexeton (0,05—0,08 mg pro 1 g Frosch am besten in wässeriger Lösung ohne salizylsaures Natron) häufig genug pikrotoxinartige Krämpfe beobachten kann, die neben der Lähmung auftreten: Spreizen der Schwimmhäute, typisch klo-

1) Gottlieb und Schulemann, Deutsche med. Wochenschrift 1923, S. 1533.
2) Krehl und Franz, Ebenda 1923, S. 1535.
3) Wiedemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 216.

nische Krämpfe der Hinterextremitäten, schnappende Bewegungen des Maules und »Prikrotoxinschrei«.

Am Kaninchen entsprechen die Hexetonkrämpfe völlig den Kampferkrämpfen, nur liegen die krampfmachenden Gaben entsprechend der stärkeren Wirksamkeit des Hexetons niedriger; bei der gut vergleichbaren intravenösen Einführung sind etwa 3 mg Hexeton als krampfmachende Gabe 20—30 mg Kampfer in Form von Kampferwasser oder schwach alkoholischer Lösung gleichwertig. Doch ist die individuelle Empfindlichkeit für Hexeton nicht weniger schwankend als die für Kampfer.

Steigerung der Atemgröße und Atemfrequenz.

Die erregende Seite der Wirkung auf das Zentralnervensystem läßt sich wie bei Kampfer auch für das Hexeton am Atemzentrum am einwandfreiesten demonstrieren. Die Beschleunigung und Vertiefung der Atmung tritt schon nach 1—2 mg Hexeton intravenös pro Kilogramm deutlich hervor.

Zum Beleg seien als Beispiele die folgenden abgekürzten Protokolle über die Verbesserung der durch Morphin bis unter die Hälfte der normalen Atemgröße herabgesetzten Atmung mitgeteilt.

Versuch 1.

26. VII. 1922. Kaninchen, 2550 g Gewicht. Atemmaske, Müllersche Ventile.

Zeit	Atemgröße in ccm pro $^1/_2$ Minute	Atemfrequenz pro $^1/_2$ Minute
6^h 05′	470	36
6^h 10′	Morphin 10 mg pro Kilogramm intravenös	
6^h 15′	180	21
6^h 20′	140	21
6^h 25′	130	21
6^h 29′	Hexeton 2 mg pro Kilogramm intravenös	
6^h 30′	455	28
6^h 38′	650	34

Im allgemeinen steigert Hexeton das Volum der einzelnen Atemzüge in höherem Maße als die Atmungsfrequenz. Die Verbesserung der Atemgröße pro Minute wird also vorwiegend durch Vertiefung der Atmung erreicht, in der für die Leistung günstigeren Art.

Versuch 2.

19. X. 1922. Kaninchen, 2100 g Gewicht. Atemmaske, Müllersche Ventile.

Zeit	Atemgröße in ccm pro ½ Minute	Atemfrequenz pro ½ Minute
11h 20′	460	38
11h 25′	450	38
11h 30′	420	40
11h 35′	Morphin 10 mg pro Kilogramm intravenös	
11h 45′	200	18
11h 55′	200	18
12h 00′	170	18
12h 05′	100	22
12h 08′	110	20
12h 15′	Hexeton 1 mg pro Kilogramm intravenös	
12h 16′	420	22
12h 18′	300	22
12h 20′	310	20
12h 25′	240	21
12h 33′	260	22
12h 35′	290	23

Der zweite Versuch zeigt, daß noch 20 Minuten nach der Hexetongabe die Atemgröße wesentlich verbessert, gegen die Zeit vorher fast verdreifacht ist.

Die individuelle Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen Morphin wie auch gegen die erregende Kampferdosis ist bekanntlich ungemein wechselnd. Nach 10 mg Morphin pro Kilogramm intravenös sinkt die Atemgröße bei Kaninchen gewöhnlich etwa auf die Hälfte, in anderen Fällen auch schon nach 6 mg pro Kilogramm noch tiefer, mitunter nach 10 mg pro Kilogramm so stark, daß bereits der Atemstillstand droht. Es ist nun sehr auffallend, wie unempfindlich das Atemzentrum durch die Gegenwirkung des Hexetons werden kann.

In Versuch 3 setzte 10 mg Morphin pro Kilogramm intravenös die Atmung vor der Hexetongabe verhältnismäßig sehr wenig herab, etwa auf ²/₃ der Atemgröße und auf ¹/₃ der Atemfrequenz. Bei diesem gegen Morphin verhältnismäßig resistenten Tier genügte die einmalige Injektion von 1 mg Hexeton pro Kilogramm, um das Atemzentrum für etwa 1½ Stunden gegen viermalige Gaben von 5 mg pro Kilogramm und viermalige Gaben von 10 mg pro Kilogramm so unempfindlich zu machen, daß sie fast wirkungslos blieben. Nach

Versuch 3.

12. II. 1923. Kaninchen, 1900 g Gewicht.

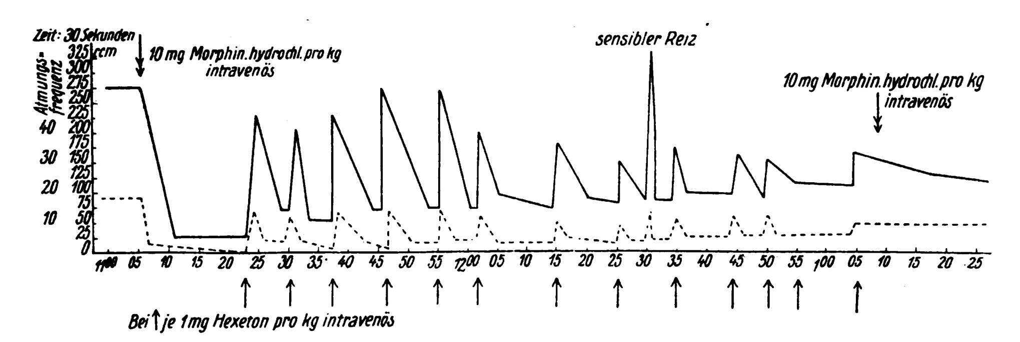
Zeit	Atemgröße in ccm pro ½ Minute	Atemfrequenz pro ½ Minute	Bemerkungen
$10^h\ 20'$	340	42	—
$10^h\ 25'$	Morphin 10 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$10^h\ 32'$	220	14	—
$10^h\ 41'$	230	14	—
$10^h\ 42'$	Hexeton 1 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$10^h\ 45'$	260	16	—
$10^h\ 47'$	310	20	Anblasen
$10^h\ 50'$	Morphin 5 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$10^h\ 51'$	230	16	—
$10^h\ 53'$	270	16	—
$10^h\ 55'$	Morphin 5 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$10^h\ 57'$	260	16	—
$11^h\ 00'$	280	16	Anblasen
$11^h\ 03'$	Morphin 5 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$11^h\ 05'$	240	16	—
$11^h\ 07'$	260	16	Anblasen
$11^h\ 10'$	Morphin 5 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$11^h\ 12'$	240	16	—
$11^h\ 21'$	270	18	—
$11^h\ 22'$	Morphin 10 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$11^h\ 30'$	280	20	Anblasen
$11^h\ 32'$	280	20	—
$11^h\ 35'$	Morphin 10 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$11^h\ 41'$	290	36	—
$11^h\ 46'$	420	36	—
$11^h\ 48'$	Morphin 10 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$11^h\ 54'$	320	—	Anblasen
$12^h\ 02'$	380	36	—
$12^h\ 03'$	Morphin 10 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$12^h\ 06'$	380	36	—
$12^h\ 10'$	480	60	—
$12^h\ 14'$	Hexeton 1 mg pro	Kilogramm intravenös	Während der Injektion leichter Krampf
$12^h\ 15'$	720	48	—
$12^h\ 20'$	500	72	—
$12^h\ 23'$	Morphin 20 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$12^h\ 25'$	520	78	—
$12^h\ 28'$	580	84	—
$12^h\ 30'$	Morphin 20 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$12^h\ 32'$	580	96	—
$12^h\ 35'$	540	96	—
$12^h\ 40'$	Morphin 20 mg pro	Kilogramm intravenös	—
$12^h\ 42'$	520	90	—
$12^h\ 47'$	550	—	—
$12^h\ 50'$	Hexeton 1 mg pro	Kilogramm intravenös	Krämpfe
$12^h\ 52'$	600	90	—

Gesamtdosis: 130 mg Morphin pro Kilogramm intravenös.
3 » Hexeton » » »

einer abermaligen Gabe von 1 mg Hexeton pro Kilogramm intravenös, welche die Atmung fast wieder auf den normalen Wert von

Atemgröße und Atemfrequenz brachte, blieb auch 20 mg pro Kilogramm wirkungslos.

Ein weiterer Versuch 4, diesmal an einem gegen Morphin sehr empfindlichen Kaninchen, sei in Kurvenform wiedergegeben.



Kurve 1. —— = Volum in Kubikzentimeter, --- = Atemfrequenz in Kubikzentimeter (beides pro 30 Sekunden).

Der Versuch zeigt, daß 10 mg Morphin pro Kilogramm in diesem Falle die Atmung rapid herabsetzte, so daß nach etwa 15 Minuten völliger Atemstillstand drohte (nur noch zwei Atemzüge und ein Volum von 25 ccm in $^1/_2$ Minute). Es gelang nun in diesem Falle durch mehrfache wiederholte Gaben von 1 mg Hexeton pro Kilogramm die erlöschende Cheyne-Stokesche Atmung jedesmal wieder frequenter und rhythmisch zu machen. So oft die Morphinwirkung wieder die Oberhand gewann, die nach dem Hexeton frequent und ausgiebig gewordene Atmung wieder langsamer wurde und von Pausen unterbrochen war, immer wurde sie durch die Hexetongabe rasch wieder ausgiebig angeregt und die Pausen verschwanden. Durch diese fortgesetzte Hexetonbehandlung stellte sich etwa 2 Stunden nach der Morphingabe eine dauernd gebesserte Atmung ein, und nun war auch eine erneute Morphingabe von 10 mg pro Kilogramm intravenös fast wirkungslos.

Es läßt sich in den Versuchen gut verfolgen, daß sensible Reizung während der Morphinwirkung unwirksam wird, daß sie aber, wenn die Gegenwirkung des Hexetons auf Atmungsfrequenz und -tiefe deutlich wird, die Atmung wieder anfachen kann.

Wieviel wirksamer das Hexeton im Vergleich zum Kampfer das Atemzentrum erregt, zeigt folgender Versuch 5 als Beispiel zahlreicher gleicher Ergebnisse.

Versuch 5.

9. V. 1923. Kaninchen, 1500 g Gewicht. Atemmaske. Wasserventile.

Zeit	Atemgröße in ccm pro 1/2 Minute	Atemfrequenz pro 1/2 Minute
4h 20′	440	28
4h 43′	440	28
4h 45′	Morphin 6 mg pro Kilogramm intravenös	
4h 51′	130	8
4h 54′	120	8
4h 56′	110	6
4h 58′	130	6
4h 59′	1 ccm gesättigten Kampfer-Ringer = 1 mg pro Kilogramm intravenös	
5h 00′	120	8
5h 02′	180	8
5h 04′	110	6
5h 07′	90	8
5h 07′	1 ccm gesättigten Kampfer-Ringer = 1 mg pro Kilogramm intravenös	
5h 10′	160	8
5h 12′	110	4
5h 19′	120	6
5h 20′	Hexeton 1 mg pro Kilogramm intravenös	
5h 21′	130	8
5h 22′	260	14
5h 24′	220	10
5h 25′	200	10
5h 26′	160	8
5h 28′	160	8
5h 30′	150	8
5h 32′	150	8
5h 45′	120	6
5h 46′	Hexeton 1 mg pro Kilogramm intravenös	
5h 47′	120	6
5h 48′	160	8
5h 50′	150	6
5h 51′	160	6
5h 52′	180	6
5h 56′	140	6
6h 05′	140	6

1 ccm mit Kampfer gesättigte Ringerlösung (angewandt wurde gesättigte Kampfer-Ringerlösung nach dem Vorgang von Leo[1]), also

1) Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 591 und Bachem, Med. Klinik 1915, Nr. 15.

etwa 1 mg Kampfer pro Kilogramm intravenös) steigerte die durch Morphin herabgesetzte Atmung bei zweimaliger Prüfung nur für wenige Minuten, dann sinken Atemgröße und -frequenz wieder auf den geringen Morphinwert herab. Im Gegensatz dazu steigerte 1 mg pro Kilogramm Hexeton Atemgröße und -frequenz 12 und 20 Minuten lang und in beträchtlicherem Maße.

Die erhaltenen Resultate stimmen für Kampfer mit den Angaben der Autoren überein, zeigten aber, daß die der angewandten Hexetondosis entsprechende Kampfermenge weit schwächer und vorübergehender wirkt. 1 mg Hexeton erregt im allgemeinen die Atmung ebenso stark wie z. B. in den Protokollen von R. Meißner[1]) 2 bis 4 mg Kampfer pro Kilogramm in Form von Kampferwasser.

Wenn eine vergleichende Beurteilung auch durch die individuell wechselnde Reaktion der Tiere erschwert ist, so trat die Überlegenheit des Hexetons doch in allen Versuchen hervor.

Versuche am isolierten Froschherzen.

Bekanntlich läßt sich die erregende Einwirkung von Kampferpräparaten am normalen Froschherzen, wenn überhaupt, so nur innerhalb eines schmalen Bereiches bestimmter Konzentrationen und auch dann keineswegs regelmäßig nachweisen. Stärkere Konzentrationen schädigen die Kontraktionsenergie des isolierten Froschherzens und verlangsamen seine Pulsfrequenz. Joachimoglu[2]) fand bei Konzentrationen über 1 : 4000 stets Abnahme der Pulshöhe und der Frequenz, bei Ersatz giftfreier Lösung durch Kampfer-Ringer 1 : 4000 konnte er wiederholt eine Zunahme der Kontraktionshöhen feststellen, doch nahm dabei, wie aus den Protokollen hervorgeht, die Pulsfrequenz ab. Eine Verstärkung bei positiv chronotroper Wirkung ließ sich also nicht nachweisen. Um so ausgeprägter ist die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung bei geschädigtem Herzen.

Das gleiche Verhalten zeigt auch das Hexeton, nur ist die optimale Konzentration für eine Verbesserung der Herztätigkeit weit niedriger als beim Kampfer. So fand sich in vereinzelten Fällen eine geringe Steigerung der Kontraktionshöhen bei gleichzeitiger Frequenzabnahme schon bei der Verdünnung 1 : 100000 Hexeton. Im allgemeinen aber wirkt am normalen Herzen schon 1 : 100000 und bei längerer Einwirkung schon 1 : 250000 schädigend. Ein Vergleich mit Kampfer am gleichen Herzen lehrte, daß die leistungsverbessernden Konzentrationen von Kampfer individuell verschieden

1) Meißner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 31, S. 159.
2) Joachimoglu, Dieses Archiv 1917, Bd. 80, S. 259.

sind, wie auch die Schädigung durch höhere Gaben von Fall zu Fall nach verschieden langer Einwirkung und in verschiedenem Ausmaße eintritt, daß die Empfindlichkeit bei den einzelnen Herzen aber gleich bleibt. Somit ließ sich am gleichen Herzen der Vergleich von Kampfer und Hexeton durchführen und zeigte, daß die Schädigung durch 1 : 40000 Hexeton in einem Falle etwa der durch 1 : 10000 Kampfer entsprach, während in einem anderen Falle 1 : 100000 Hexeton schon stärker schädigte wie 1 : 40000 Kampfer, aber weniger als 1 : 30000 Kampfer. Danach ist wohl die Wirkung des Hexetons auf das normale Froschherz qualitativ der des Kampfers gleichzusetzen, aber 2—3 mal stärker als diese. Dementsprechend gelingt es auch, die durch hemmende oder lähmende Herzgifte verursachte Verlangsamung und Schädigung der Herztätigkeit schon durch 3—10 mal geringere Konzentrationen Hexeton zu verbessern. Die Wirksamkeit des Hexetons als Erregungsmittel bei geschädigter Herztätigkeit ist noch ausgesprochener als die des Kampfers. Die Aufhebung von Lähmungs- und Hemmungsstillständen und erst recht von weitgehender Verlangsamung und Abschwächung der Herztätigkeit gelingt durch Hexeton so regelmäßig und so eindeutig, daß man kaum eine sicherere pharmakologische Wirkung demonstrieren kann.

A. Aufhebung von Hemmungsstillständen.

Die Aufhebung von Hemmungsstillständen oder verstärkter Vaguswirkung durch das Hexeton prüften wir am isolierten Herzen. Wir benutzten als vagales Endgift den Cholinvinylester, ein gut haltbares Präparat, das das Institut den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. verdankt. Verdünnungen von 1 : $^1/_2$ bis 1 Million erzeugen in Ringerlösung an dem an der Straubschen Kanüle arbeitenden Temporariaherzen nach wenigen Minuten Stillstand. Verdünnungen von 1 : 2 Millionen führen zu starker Verlangsamung und Pausenbildung. Um den Antagonismus des Hexetons gegen das vagale Gift einwandfrei zu demonstrieren, setzten wir Hexeton dem Inhalte der Herzkanüle zu, ohne an der Konzentration des Cholinesters etwas zu ändern, d. h. wir vertauschten die Cholinringerlösung mit einer solchen gleicher Konzentration, die überdies 1 : 20000 Hexeton enthielt. Nach wenigen Minuten trat eine deutliche Beschleunigung und Vergrößerung der Pulse auf, wenn das Cholin nur verlangsamt hatte. Hatte das Cholin zum Stillstand geführt, so wurde er nach wechselnder Zeit aufgehoben. Der Eintritt oder die Beschleunigung der Pulse trat nie sofort ein wie nach Atropin, und meist wurde auch bei gleichzeitiger Einwirkung von Cholinester und

Hexeton die alte Frequenz nicht wieder erreicht. Ein gewisser Grad von Hemmung blieb bestehen, wie dies auch vom Kampfer im Gegensatz zu Atropin bekannt ist.

Ebenso prompt erfolgt die antagonistische Beschleunigung der durch das vagale Endgift verlangsamten Herztätigkeit, wenn dieses dauernd von innen auf das Herz einwirkt und man Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang einwirken läßt und dann wieder abspült.

Einige abgekürzte Versuchsprotokolle sollen dies belegen.

Versuch 1.

Temporaria. 17. I. 1923.

Zeit	Lösung Herz innen	Hubhöhe in mm	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
$9^h\ 37'$	Ringerlösung	17	30	—
$9^h\ 40'$	Cholin 1 : 500000	—	—	—
$9^h\ 41'$		5,5	18	—
$9^h\ 42'$		—	—	Stillstand, dann lange Pause
$9^h\ 43'$		5	1	—
$9^h\ 45'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang		—
		7	6	—
$9^h\ 50'$		9	12	—
$10^h\ 19'$	Cholin 1 : 500000 + Hexeton 1 : 20000	10	12	—
$11^h\ 04'$		16	24	—
$11^h\ 14'$		9	30	—
	Cholin 1 : 500000	—	—	Einzelne Kontraktionen, dann Stillstand

Versuch 2.

Temporaria. 4. XII. 1922.

Zeit	Lösung Herz innen	Frequenz pro Minute
$5^h\ 10'$	Cholin 1 : 500000	10
$5^h\ 14'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang
$5^h\ 15'$		16
$5^h\ 16'$		10
$5^h\ 17'$		10
$5^h\ 18'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang
$5^h\ 22'$		16
$5^h\ 25'$		14
$5^h\ 26'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang
$5^h\ 27'$		18
$5^h\ 28'$		10
$5^h\ 29'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang
$5^h\ 31'$		12

Versuch 3.

Temporaria. 17. I. 1923.

Zeit	Lösung Herz innen	Hubhöhe in mm	Frequenz pro Minute
5^h 17′	Ringerlösung	24	42
5^h 20′		25	42
5^h 21′	Cholin 1:500000	—	—
5^h 22′		15	36 Stillstand
5^h 23′		Hexeton 1:20000 von außen 1 Minute lang, dann abgespült	
5^h 28′		—	—
5^h 34′		4	6
5^h 35′		6,5	12
5^h 43′		12	15
5^h 44′		11,5	18

Die Deutung dieser Befunde als antagonistische Erregung der Reizerzeugung durch Hexeton, die zu einer Überwindung der durch das vagale Gift erzeugten Hemmung führt, ergibt sich aus dem Wirksambleiben elektiver Vagusreizung. Daß die Abschwächung bzw. Aufhebung der Hemmungswirkung vagaler Gifte durch Kampfer nicht, wie Wiechowski und Stroß[1]) glauben, auf einer Lähmung der Vagusendigungen beruht, läßt sich durch das einwandfreie Resultat der Vagusreizung an höheren Tieren bei Verwendung des dem Kampfer so nahe verwandten Hexetons erweisen. Wir führen deshalb hier Blutdruckversuche an Katzen an, in denen Hexeton nicht bloß in der atmungserregenden Dosis, sondern in exzessiv hohen Gaben bis zur Krampferregung an durch Brust- oder Halsmarkdurchschneidung vorbereiteten Tieren intravenös injiziert wurde.

Der unten angeführte Versuch 4 zeigt das völlige Gleichbleiben der Vaguserregbarkeit bei der Reizstärke von 1,5 Stromeinheiten vor und nach der atmungswirksamen Dosis von 1 mg Hexeton pro Kilogramm. In dem folgenden Versuch 5 rief Reizung mit 3 Stromeinheiten 5 Sekunden lang nicht bloß nach 1 mg pro Kilogramm Hexeton, sondern auch nach der toxischen Gesamtdosis von 6 mg pro Kilogramm Hexeton immer noch prompte Pulsverlangsamung hervor. Die Vaguserregbarkeit war trotz toxischer Dosis beim gleichen Schwellenwerte erhalten geblieben.

1) Wiechowski, Verh. d. Deutsch. Pharmakolog. Gesellschaft. Freiburg 1921. — Stroß, Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 1922, Bd. 95, S. 304.

Versuch 4.

4. I. 1923. **Katze, 2600 g Gewicht, weiblich. Am Tage vorher Brustmark im 7. Dorsalsegment durchschnitten.**

Vagus	Zeit	Reizstärke	Resultat
links	6^h 20′	1,5	+
	6^h 22′	2	+
	6^h 23′	1,5	+
	6^h 24′	1	+
	6^h 25′	0,5	—
rechts	6^h 35′	1,5	+
	6^h 36′	1	+
	6^h 37′	0,5	—?
	6^h 39′	1 mg Hexeton pro Kilogramm intravenös	
links	6^h 41′	0,5	+
	6^h 42′	0,5	—
	6^h 43′	1	+
	6^h 44′	1,5	+
rechts	6^h 45′	2	++
	6^h 46′	1,5	+
	6^h 47′	1	+
	6^h 48′	0,5	+?

Versuch 5.

12. I. 1923. **Katze, 1850 g Gewicht, männlich. Brustmark durchschnitten (im 7. Dorsalsegment). Künstliche Atmung.**

Vagus	Zeit	Reizstärke in Einheiten	Resultat	Bemerkungen
				vor Vagusreizung 180 Pulse, sehr klein, 54 mm Hg
rechts	5^h 48′	1	—	—
		2	schwach	Blutdruck 54 mm Hg
		3	+	—
	5^h 49′	4	+	—
links	5^h 49′	1	—	Blutdruck 58 mm Hg
	5^h 50′	2	—	—
		3	+	—
		4	+	—
	5^h 51′	Hexeton 1 mg pro Kilogramm intravenös		Blutdruck 58 mm Hg
rechts	5^h 52′	4	+	—
		3	+	Gerinnung von 5^h 53′ bis 6^h 02′
links	6^h 03′	2	+	—
		3	+	—

Vagus	Zeit	Reizstärke in Einheiten	Resultat	Bemerkungen
rechts	6h 04′	4	+	—
		3	+	—
		2	+	—
	6h 05′	Hexeton 1 mg pro Kilogramm intravenös		Gerinnung!
rechts	6h 11′	3	+	Blutdruck 52 mm Hg, 180 sehr kleine Pulse
		2	+	—
	6h 12′	1	—	—
links	6h 13′	3	+	—
		2	+	—
	6h 14′	Hexeton 3 mg pro Kilogramm intravenös		Blutdruck 52 mm Hg
rechts	6h 15′	1	—	—
		2	+	—
links		2	+	—
		3	+	—
	6h 16′	Hexeton 3 mg pro Kilogramm intravenös		Blutdruck 56 mm Hg, Pulsfrequenz 132
rechts	6h 17′	4	+	—
		3	+	—
		2	+	—
links	6h 18′	3	+	—
		2	—	—

Im Gegensatz zu den Kampferversuchen Loewis[1]) am Kaninchen, der nach kleinen Gaben den Erfolg der Vagusreizung vorübergehend geringer und nach großen völlig ausbleiben sah, setzt Hexeton die Vaguserregbarkeit nicht merklich herab. Da eine prinzipielle Verschiedenheit nicht anzunehmen ist, dürfte der Analogieschluß erlaubt sein, daß die antagonistische Wirkung des Hexetons gegen vagale Endgifte am Herzen auch bei anderen Tierarten nicht auf Vaguslähmung, sondern auf einer Steigerung der Reizerzeugung im Herzen beruht.

B. Aufhebung von Lähmungsstillständen.

Vom Standpunkte der therapeutischen Bedeutung des Hexetons ist seine Gegenwirkung bei Lähmungszuständen des Froschherzens noch wichtiger. Als lähmende Gifte benutzen wir Chloroform und Chloralhydrat. Durch 1—1,5 Teile mit Chloroform gesättigter Ringerlösung auf 50 ccm Ringer wurden in zahlreichen Versuchen Temporariaherzen an der Straubschen Kanüle bis zu hochgradiger Ver-

1) Loewi, Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 1912, Bd. 70, S. 323.

langsamung und Pausenbildung geschädigt; sodann ließen wir Hexetonlösung 1 : 20000 1 Minute lang von außen einwirken. Fast ohne Versager wurde die Pulsfrequenz beschleunigt und die Hubhöhe vergrößert, während der Hexetoneinwirkung wie als Nachwirkung. Nach dem Abspülen des Hexetons verfielen die Herzen unter der Einwirkung des chloroformhaltigen Inhalts wieder der Chloroformlähmung und konnten durch erneute Hexetoneinwirkung von außen wieder zu beschleunigten und vergrößerten Pulsen angeregt werden. Auch völliger Lähmungsstillstand durch Chloroform wurde durch Hexeton von außen für längere Zeit aufgehoben. Ein Versuchsprotokoll und einige Kurven mögen das Gesagte illustrieren.

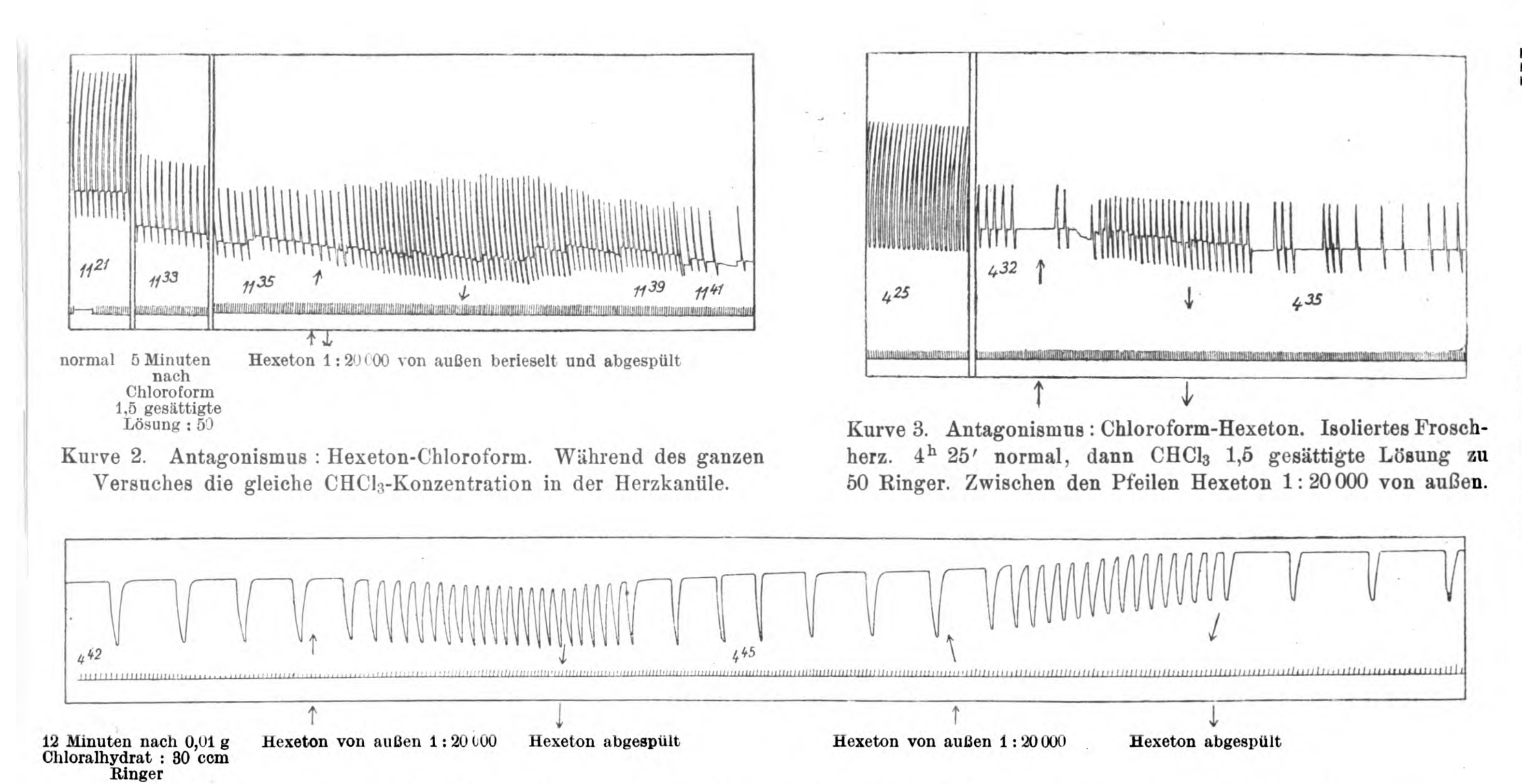
Versuch 1.

20. XI. 1922. Temporaria, 28 g Gewicht.

Zeit	Lösung Herz innen	Schlagfrequenz in 1 Minute	Hubhöhe in mm
5^h 48′	Ringerlösung	20	16
6^h 04′		16	18
6^h 26′	Chloroform 1,5 : 100	—	—
6^h 27′		14	13
6^h 50′		12	7
7^h 10′		Herzstillstand	—
7^h 15′		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
7^h 25′		12	8
7^h 37′		10	3
7^h 47′		7	2
7^h 55′		0	0
		Herzstillstand	
7^h 59′		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
8^h 00′		8	5

Ganz entsprechend fielen die Versuche über die antagonistische Wirkung des Hexetons gegen die Herzschädigung durch Chloralhydrat aus (Kurve 4).

Bei 1 ccm Kanüleninhalt der Straubschen Kanüle hat sich die Dosierung von 0,33 ‰ Chloralhydrat-Ringerlösung (0,01 g auf 30 ccm) zur dauernden Schädigung der Froschherzen gut bewährt. Nach wechselnder Zeit kommt es dabei zu einer Pulsverlangsamung bis auf 3 Pulse und weniger in der Minute. Eine Verringerung der Hubhöhe stellt sich dabei nicht immer ein. Hexeton 1 : 20000, 1 Minute lang von außen, beschleunigt die Pulse wiederum fast ohne Versager. Nach dem Abspülen der Hexetonlösung ließ sich die



Kurve 2. Antagonismus : Hexeton-Chloroform. Während des ganzen Versuches die gleiche $CHCl_3$-Konzentration in der Herzkanüle.

Kurve 3. Antagonismus : Chloroform-Hexeton. Isoliertes Froschherz. 4^h 25′ normal, dann $CHCl_3$ 1,5 gesättigte Lösung zu 50 Ringer. Zwischen den Pfeilen Hexeton 1 : 20 000 von außen.

Kurve 4. Versuch vom 25. X. 1922. Antagonismus : Hexeton-Chloralhydrat. Während des ganzen Versuches die gleiche Konzentration von Chloralhydrat in der Herzkanüle.

Wiederbelebung der geschädigten Herzen öfters wiederholen. Auch völlige Chloralhydratstillstände wurden durch Hexeton während und für einige Zeit nach der Einwirkung aufgehoben.

Versuch 2.

15. XI. 1922. Temporaria, 43 g Gewicht, Männchen.

Zeit	Lösung Herz innen	Schlagfrequenz in 1 Minute	Hubhöhe in mm	Bemerkungen
$1^h 24'$	Ringerlösung	16	17	—
$1^h 25'$	Chloralhydrat 0,01 : 30	—	—	—
$1^h 32'$		10	15	—
$1^h 34'$		10	19	—
$1^h 40'$		4	19	unregelmäßig und Pausenbildung
$1^h 54'$		Herzstillstand	—	—
$2^h 01'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang		—
$2^h 02'$		10	22	—
$2^h 05'$		3	21	unregelmäßig

Versuch 3.

16. XI. 1922. Temporaria.

Zeit	Lösung Herz innen	Schlagfrequenz in 1 Minute	Hubhöhe in mm
$5^h 10'$	Ringerlösung	36	13
$5^h 13'$	Chloralhydrat 0,01 : 30	—	—
$5^h 21'$		1	8
$5^h 22'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
$5^h 22'$		12	7
		Herzstillstand	—
$5^h 23'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
$5^h 24'$		10	12
$5^h 31'$		Das Herz kommt allmählich zum Stillstand	
$5^h 34'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
$5^h 36'$		12	12
$5^h 58'$		2,5	4
		Lange Pausen bis zum Stillstand	
$5^h 59'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
$6^h 13'$		10	10
$6^h 35'$		3	6
		Lange Pausen bis zum Stillstand	
$6^h 47'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
$6^h 49'$		6	17
$6^h 52'$		Herzstillstand	—
$6^h 53'$		Hexeton 1 : 20000 von außen 1 Minute lang	
$6^h 54'$		5	15

Versuche am isolierten Warmblüterherzen.

Dieselben wurden am isolierten Meerschweinchenherzen vorgenommen nach der von F. Hildebrandt[1]) angegebenen Methodik. Sie ist eine Modifikation des Langendorffschen Verfahrens in Anwendung auf das Herz kleiner Tierarten, insbesondere für die Durchströmung von Ratten- und Meerschweinchenherzen. Bei der verhältnismäßig geringen Flüssigkeitsmenge, die ein so kleines Herz pro Minute braucht, um in gutem Überlebungszustand zu bleiben, genügt es, die Behälter für die vergiftete und unvergiftete Speisungsflüssigkeit außerhalb des Thermostaten zu halten und dieselben durch eine enge, vielfach gewundene Glasspirale dem Herzen zuzuführen, die in einem Wasserbade geeigneter Temperatur hängt. Aus der Spirale tritt die Speisungsflüssigkeit mit kurzer Schlauchverbindung in die Aortenkanüle des möglichst rasch herauspräparierten Herzens ein. Die Temperaturkonstanz wird dadurch erreicht, daß das Herz in einer weiteren Glasröhre hängt, die ebenso wie die Spirale in das Wasserbad eingebaut ist. Die Bewegungen des Herzens werden mit Häkchen und Rolle aus der unteren Öffnung einer durch das Wasserbad durchgeführten Glasröhre geschrieben, in die obere Öffnung wird die Aortenkanüle mit einem Gummistopfen wasserdicht eingeschlossen. Als Durchleitungsflüssigkeit bewährte sich sauerstoffgesättigte Lockesche Lösung mit 2% gewaschenen Rinderblutkörperchen. Die Durchströmungsgeschwindigkeit war bei Anwendung von 35 cm Wasserdruck immer eine gute, sie wurde in mehreren Versuchen nach der von Atzler[2]) für das Froschgefäßpräparat angegebenen Methode registriert, um sich davor zu schützen, daß eine Verbesserung der Durchströmung durch das Hexeton eine direkte Herzwirkung vortäuschen könnte.

So wie man bei der Einwirkung sehr verdünnter Kampferlösungen Vergrößerung und Beschleunigung der Kontraktionen des überlebenden Warmblüterherzens (Katzen und Kaninchen) mitunter, aber keineswegs regelmäßig beobachten kann (Seligmann[3]), van Egmond[4])), so gelingt dies auch bei Hexetoneinwirkung. Es erwies sich in unseren Versuchen schon die Konzentration von 1:100000 schädigend, wenn sie länger als 3—4 Minuten einwirkte, ja alle Konzentrationen über 1:500000 schädigen bei längerdauernder Einwirkung, während die schädigende Konzentration von Kampfer meist etwa bei

1) F. Hildebrandt, Pflügers Archiv im Druck.
2) Atzler, Ebenda 1920, Bd. 181, S. 141.
3) Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 333.
4) van Egmond, Pflügers Archiv 1920, Bd. 180, S. 149.

1:50000 beginnt. Die besten Wirkungen erzielten wir an hypodynam schlagenden Herzen mit 1:1 Million bis 1:4 Millionen Hexeton. An Rattenherzen, die sich allerdings nicht ohne weiteres mit Meerschweinchenherzen vergleichen lassen, wird Kampfer nach Fröhlich und Pollak[1]) gleichfalls in Blut-Lockelösung 1:10000 bis 1:1000 meist noch gut vertragen, nur selten ist 1:10000 schon schädigend. Danach ist Hexeton auch am überlebenden Warmblüterherzen weit stärker wirksam als der Japankampfer.

Das folgende Versuchsprotokoll zeigt, daß am normal schlagenden Meerschweinchenherzen 1:500000 Hexeton die Kontraktionen bei

Versuch 1.

Meerschweinchen, 290 g Gewicht, männlich. Temp. 36°. Druck 35 cm.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Frequenz pro Minute	Hubhöhe in mm
3h 40′	Blut-Lockelösung	100	12
3h 41′		100	11
3h 56′		96	6
3h 57′	Umschaltung auf Hexeton 1:500000		
3h 59′		120	8
4h 00′		80	9
4h 03′	Umschaltung auf normale Durchströmungsflüssigkeit		
4h 04′		60	6,5
4h 09′		60	6
4h 10′	Umschaltung auf Hexeton 1:100000		
4h 11′		60	11,5
4h 12′		68	10
4h 14′		56	5
4h 15′	Umschaltung auf normale Durchströmungsflüssigkeit		
4h 17′		60	3,5
4h 26′		64	5,5
4h 28′	Umschaltung auf Hexeton 1:50000		
4h 30′		64	3
4h 32′		60	2
4h 35′	Umschaltung auf normale Durchströmungsflüssigkeit		
4h 41′		52	2
4h 52′		64	4
4h 55′	Umschaltung auf Hexeton 1:50000		
4h 58′		64	4,5
5h 01′		60	5
5h 08′		64	3

1) Fröhlich und Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 104.

gleichzeitiger Beschleunigung vergrößern kann, daß dieselben nach Weglassen des Hexetons wieder kleiner werden und durch Hexeton 1:100000 wieder vorübergehend gebessert werden können. Bei der letzteren Konzentration wird die Herztätigkeit schon bald schlechter. Die Fortsetzung des Versuches zeigt die Schädigung durch stärkere Lösungen.

Immer bleibt, wie auch in analogen Kampferversuchen, der Einwand bestehen, daß es sich nur um anscheinend normale, tatsächlich aber aus unbekannten Versuchsbedingungen hypodynam schlagende Herzen gehandelt hat, wenn Hexeton ohne die vorherige Anwendung eines anderen Giftes die Herztätigkeit verbessert.

Meist schlagen die Meerschweinchenherzen bei dem oben angeführten Verfahren gut; in manchen Fällen verschlechtert sich die Herzaktion aber allmählich, die Pulse werden unregelmäßiger, Hubhöhe und Frequenz nehmen ab, und ohne Anwendung von erregenden Giften ist dann nach einiger Zeit Herzstillstand zu erwarten. Solche Fälle waren besonders geeignete Beweise für die Wiederbelebung des Herzens durch Hexeton. Ein Versuchsbeispiel soll folgen.

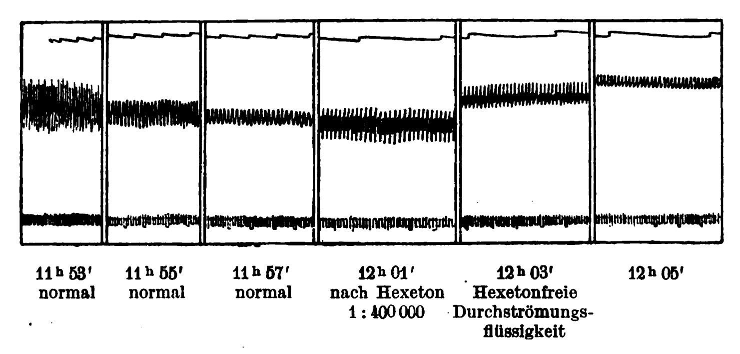
Versuch 2.

Meerschweinchenherz mit 2 % Rinderblutkörperchen in Lockescher Lösung durchströmt.

Beginn der Durchleitung $10^h 00'$. Die Herzaktion ist in den ersten Minuten etwas unregelmäßig, wird dann aber ganz gleichmäßig bei einer Frequenz von 150 und einer Hubhöhe von 14 mm. Nach etwa $^1/_4$ Stunde werden die Pulse immer unregelmäßiger, die Herztätigkeit verschlechtert sich zusehends, es kommt zu Pausenbildung und $10^h 20'$ zum Herzstillstand. Bei Umschaltung auf Hexeton 1:200000 beginnt das Herz wieder zu schlagen, zunächst arhythmisch bei einer Frequenz von etwa 120 und einer Hubhöhe von 6 mm. In diesem Versuch wurde eine für das Meerschweinchenherz zu starke Konzentration Hexeton angewandt. Eine solche von 1:400000 und stärkere führen nur zu vorübergehender Verbesserung der Herztätigkeit bzw. Aufhebung des Stillstandes und schädigen bei längerer Dauer.

Der folgende Versuch zeigt die Verbesserung einer spontan, mit fortschreitender Verlangsamung der Durchströmung zunehmend verschlechterten Herztätigkeit durch Hexeton 1:400000. Daß diese Verbesserung nicht die indirekte Folge einer Gefäßerweiterung und beschleunigten Durchblutung war, geht aus der gleichzeitigen Registrierung der Durchströmungsgeschwindigkeit hervor. Sie verschlechterte sich dauernd. Dennoch unterbricht Hexeton die beginnende Herzlähmung, die sich aber nach Ersatz des Hexetons durch hexetonfreie Durchströmungsflüssigkeit wieder einstellt.

Wie die Verbesserung einer spontan erlahmenden Herztätigkeit durch Hexeton eindeutig war, so auch die Gegenwirkung bei einer



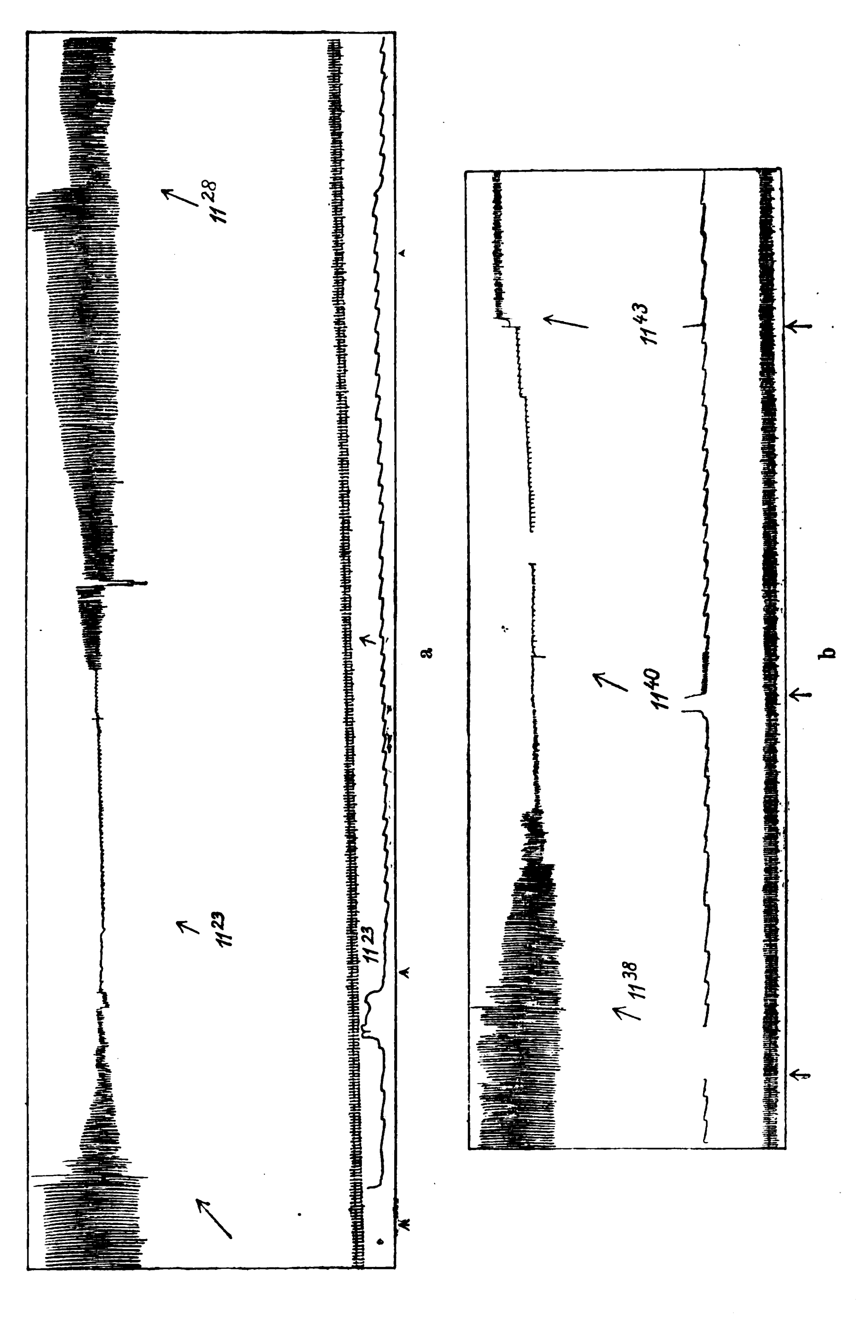
Kurve 5. Hypodynam schlagendes Meerschweinherz. Bei normaler Durchströmungsflüssigkeit sinken Frequenz und Hubhöhe langsam ab. Nach Hexeton 1 : 400 000 deutliche Besserung der Herzaktion, die sich nach Ersatz des Hexetons durch giftfreie Lösung schnell wieder verschlechtert. Oben: Durchströmungsgeschwindigkeit. Mitte: Herzkontraktionen. Unten: Zeitschreibung in $^1/_5$ Sekunden.

Schädigung des Herzens durch Chloroform. Ein Gehalt von 0,4 % Chloroform in der Durchleitungsflüssigkeit führt zu rapider Abnahme der Pulsfrequenz und besonders auch der Hubhöhe und meist innerhalb 1 Minute zum Herzstillstand. Bei Umschaltung auf giftfreie Durchströmungsflüssigkeit ohne gleichzeitige Behandlung mit erregenden Giften wird der Stillstand nicht oder erst sehr spät aufgehoben. Durch Hexeton 1:500000 oder 1:1 Million gelang es dagegen fast immer, nach wenigen Minuten den Stillstand aufzuheben und eine regelmäßige kräftige Herzaktion zu erzeugen. Ein solcher Versuch sei in Kurvenform wiedergegeben (s. Kurve 6a und b).

Die Gegenwirkung des Hexetons gegen die Chloroformvergiftung wird durch den Vergleich der Wirksamkeit des Hexetons und der Unwirksamkeit giftfreier Lösung am gleichen Herzen unter den gleichen Bedingungen der Chloroformvergiftung erwiesen.

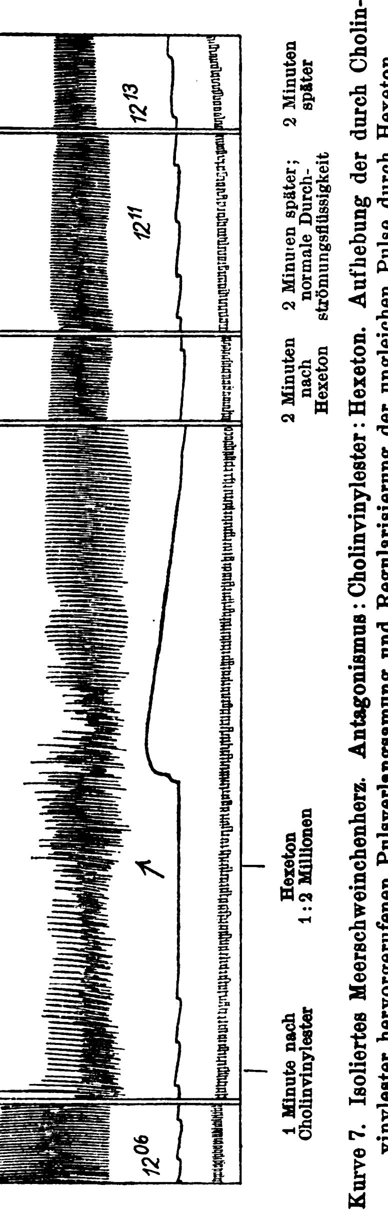
Analog den Froschherzversuchen fiel auch der Antagonismus gegen hemmende Gifte an Meerschweinchenherzen eindeutig aus. Cholin-Vinylester in der Konzentration von etwa 1:500000 bewirkt im Laufe von 1 Minute Stillstand des Herzens. Derselbe wird durch Hexeton 1:500000 bis 1:2 Millionen prompt aufgehoben, während der Ersatz durch hexetonfreie Durchströmungsflüssigkeit viel langsamer und schlechter wirkt. Die folgende Kurve 7 demonstriert den Antagonismus von Hexeton gegen das vagale Endgift.

Am besten geht die Gegenwirkung des Hexetons gegen das vagale Endgift aus Versuchen hervor, bei denen Cholin-Vinylester

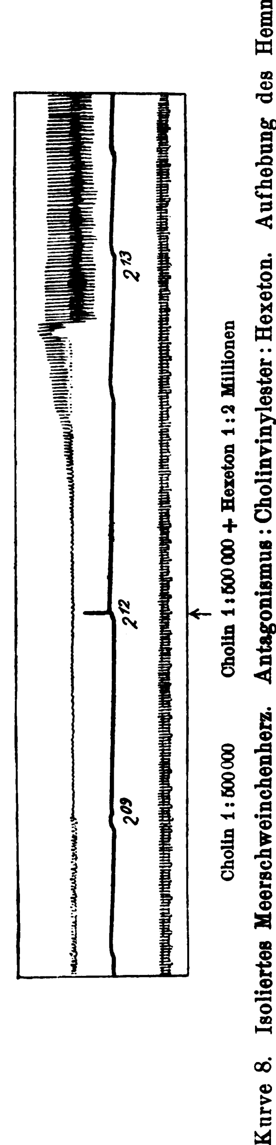


Kurve 6a und b. Isoliertes Meerschweinchenherz. Aufhebung des durch $CHCl_3$ hervorgerufenen Lähmungsstillstandes durch Hexeton. Pfeil 1: 0,4% $CHCl_3$ in der Durchströmungsflüssigkeit. 11 h 23′ Hexeton 1 : 500 000. 11 h 28′ normaler Ringer. 11 h 38′ $CHCl_3$ 0,4%. 11 h 40′ normaler Ringer. 11 h 43′ Hexeton 1 : 500 000.

allein Herzstillstand bewirkt, der Zusatz von Hexeton trotz fortdauernder Einwirkung der gleichen Konzentration des hemmenden Giftes aber zur Aufhebung des Stillstandes führt. Ein Beispiel dieser Versuchsanordnung bringt die folgende Kurve 8.



Kurve 7. Isoliertes Meerschweinchenherz. **Antagonismus: Cholinvinylester : Hexeton.** Aufhebung der durch Cholinvinylester hervorgerufenen Pulsverlangsamung und Regularisierung der ungleichen Pulse durch Hexeton.

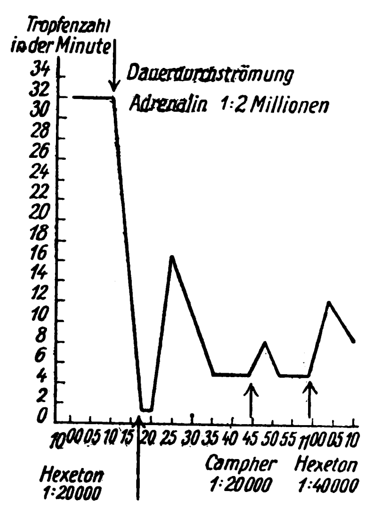


Kurve 8. Isoliertes Meerschweinchenherz. **Antagonismus: Cholinvinylester : Hexeton.** Aufhebung des Hemmungsstillstandes durch Hexeton trotz gleichbleibender Cholinvinylesterkonzentration.

Die in diesem Versuch mitregistrierte Durchströmungsgeschwindigkeit beweist die Unabhängigkeit der Hexetonwirkung von Veränderungen der Durchflußgeschwindigkeit. Sowohl bei der Aufhebung von Lähmungs- als auch Hemmungsstillständen besserte sich immer zuerst die Frequenz und Hubhöhe der Pulse und sekundär erst nahm die Durchblutungsgeschwindigkeit zu.

Wirkung auf glatte Muskulatur.

Es wurden Versuche über die Beeinflussung des Darmes und Uterus, sowie über die Wirkung am Läwen-Trendelenburgschen Präparate angestellt. Auf den normalen Tonus der Haut-Muskelgefäße des Frosches scheinen weder Kampfer noch Hexeton eine deutliche Wirkung auszuüben: bei Anwendung verschiedener Konzentrationen ließ sich keine ausgeprägte Veränderung des Durchflusses nachweisen. An der Rinderkarotis fand dagegen Stroß[1]) bei Verwendung des Streifenpräparates eine Tonusabnahme durch Kampfer. Dagegen trat in unseren Versuchen auch bei der Durchleitung der überlebenden Extremitätengefäße des Frosches die tonusherabsetzende Wirkung des Kampfers sowie des Hexetons her-



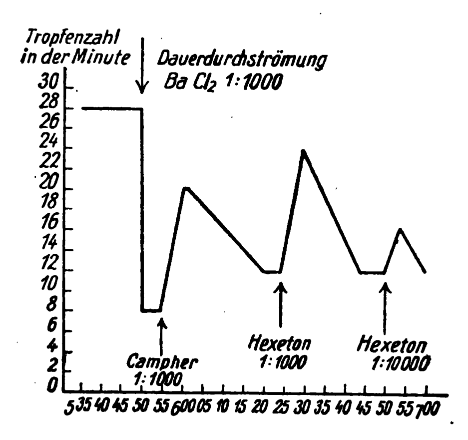
Kurve 9. Läwen-Trendelenburgsches Präparat. Dauerdurchströmung mit Adrenalin 1 : 2 Millionen.

vor, wenn die Gefäße vorher durch tonussteigernde Mittel verengt wurden. Wir riefen einen gleichmäßigen andauernden Krampf der

1) Stroß, a. a. O.

Gefäßmuskulatur durch Dauerdurchströmung mit verdünnten Lösungen von Adrenalin und Chlorbarium hervor[1]). Wie die vorstehende Kurve 9 zeigt, durchbrechen sowohl Kampfer als Hexeton den durch Adrenalin 1 : 2 Millionen hervorgerufenen Gefäßkrampf, das Hexeton erweist sich aber dabei etwa doppelt so wirksam als der Kampfer. (Sowohl Kampfer als Hexeton wurde in rein wässeriger Lösung, auch das letztere ohne salizylsaueres Natron angewandt.)

Ganz entsprechend fielen auch die Versuche nach Dauerdurchströmung mit 1 : 1000 Chlorbarium aus, wie dies Kurve 10 zeigt. Daß Hexeton und Kampfer auch den durch Barytsalz hervorgerufenen Gefäßkrampf, entsprechend den Feststellungen von Stroß für den Kampfer an der Darmmuskulatur, überwinden, zwingt zu der Schlußfolgerung, daß der Angriffspunkt des Kampfers wie der des Bariumchlorids peripherer liegen muß als die adrenalinempfindlichen Nervenendapparate in der glatten Muskulatur.



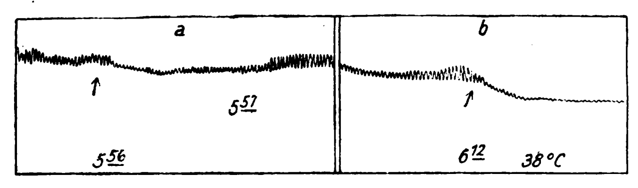
Kurve 10. Läwen-Trendelenburgsches Präparat. Dauerdurchströmung mit $BaCl_2$ 1 : 1000.

Am Darm tritt nach Hexeton ausgeprägte Hemmung ein. Dieselbe scheint stärker zu sein als nach gleichen Konzentrationen von Kampfer. Ein quantitativer Vergleich ist freilich auch am gleichen Darmstück schwer durchführbar.

Kurve 11a und b von einem isolierten in Tyrodelösung suspendierten Rattendarm zeigen z. B., daß Kampfer 1 : 10000 nur vorübergehende Abschwächung der Kontraktionen und spontane Wiedererholung derselben ergab, Hexeton in der gleichen Konzentration kurze Zeit danach aber völlige Aufhebung bewirkte.

1) Vgl. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 225.

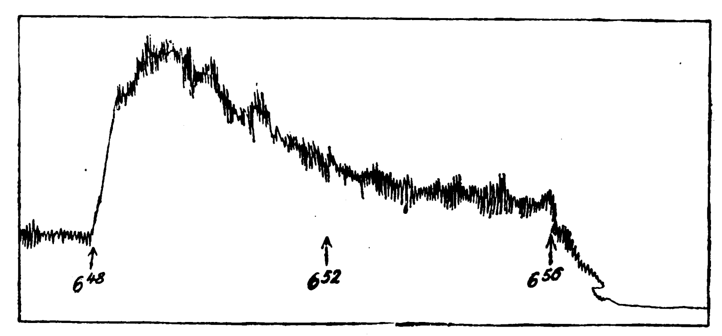
Wiechowski, Stroß[1]) und Gunn[2]) haben für den Kampfer die reversible Hemmung des Darmes nachgewiesen. Wie das Hexeton



Kampfer 1 : 10 000 Hexeton 1 : 10 000

Kurve 11 a und b. Rattendarm in Tyrodelösung. Vergleich von Kampfer und Hexeton in Verdünnung 1 : 10 000.

diese Wirkung des Kampfers auf den normalen Darm teilt, so kommt ihm auch die von Stroß beschriebene antagonistische Wirkung gegen die Körper der Muskaringruppe sowie gegen Bariumchlorid zu. Die Versuche wurden am Rattendarm angestellt. Um den Krampf der glatten Muskulatur zu erzeugen, wandten wir den Cholin-Vinyläther in der Konzentration von 1:1 Million bis 1:2 Millionen an. Die Tonussteigerung durch dieses muskarinartige Gift wurde durch 1:10000 Hexeton prompt beseitigt und in Tonusfall und Hemmung der Kontraktion übergeführt, obgleich die Konzentration des Cholin-Vinyläthers in der Lösung unverändert blieb (Kurve 12). Auch die



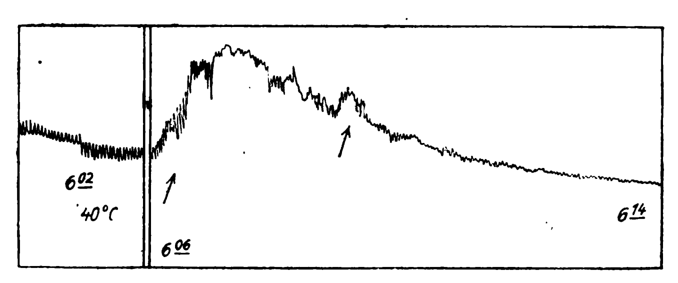
Kurve 12. Antagonismus: Cholinvinyläther-Hexeton am Rattendarm. 6h 48′ Cholinvinyläther 1 : 2 Millionen. 6h 52′ Hexeton 1 : 10 000 + Cholinvinyläther 1 : 2 Millionen. 6h 56′ plötzlicher Abfall des Tonus.

Tonussteigerung durch 1:2 Millionen Pilokarpinsalz wurde prompt aufgehoben. Da auch der durch Bariumchlorid 1:50000 hervorgerufene Tonusanstieg durch die antagonistische Wirkung des

1) Wiechowski, Stroß, a. a. O.

2) Gunn, Journ. of pharm. and exp. ther. 1920, Bd. 16, S. 39.

Hexetons sich beseitigen läßt (Kurve 13), wie dies auch Stroß für Kampfer fand, muß auch am Darm für die hemmenden Kampferpräparate ein Angriffspunkt angenommen werden, der noch peripherer liegt als der des Adrenalins, das bekanntlich durch seine hemmende Wirkung am Darm den durch Barytsalze hervorgerufenen Krampf nicht zu durchbrechen vermag.



$BaCl_2$ 1 : 50 000 Hexeton 1 : 20 000 (= 2,5 mg) zugesetzt

Kurve 13. Rattendarm in Tyrodelösung. Starker Tonusanstieg durch $BaCl_2$ 1 : 50 000. Durch Zusatz von 2,5 mg Hexeton (Hexetonkonzentration 1 : 20 000 in der Nährlösung) wird der Darm trotz gleichbleibender $BaCl_2$-Konzentration sofort zur Erschlaffung gebracht.

Daß die Wirkung des Hexetons nicht auf der zur Lösung des Präparates verwandten Salizylsäure beruht, geht daraus hervor, daß Natrium salicylicum allein in der dem Hexeton entsprechenden Konzentration wirkungslos ist.

Als Beispiele aus den Versuchsreihen am Rattendarm seien die folgenden Protokolle angeführt:

Versuch 1.

Rattendarm in Tyrodelösung mit gleichmäßigen Kontraktionen. Kampfer 1 : 10 000 bewirkt nur schwache Tonussenkung und leichte Abnahme der Kontraktionshöhen, Kampfer 1 : 5000 hebt sie sofort auf. Nach Auswaschen des Kampfers kehren sie innerhalb weniger Minuten in alter Höhe wieder. Hexeton 1 : 10 000 führt zu sofortigem Stillstand, der durch Auswaschen behoben wird. Unter der Einwirkung von Cholin-Vinyläther 1 : 1 Million kommt es zu starkem Tonusanstieg unter gleichzeitiger erheblicher Verringerung der Kontraktionshöhen. Zusatz von 5 mg Hexeton, so daß neben Cholin-Vinyläther eine Konzentration von 1 : 10 000 Hexeton besteht, beseitigt den erhöhten Tonus, während gleichzeitig die Kontraktionen völlig aufhören. In Normal-Tyrodelösung kehren sie alsbald wieder. $BaCl_2$ 1 : 50 000 bewirkt sehr starken Tonusanstieg, der durch Hexeton prompt beseitigt wird. Ebenso wird eine durch Pilokarpin 1 : 2 Millionen hervorgerufene Tonussteigerung durch Zusatz von 5 mg Hexeton zur Pilokarpinlösung beseitigt.

Versuch 2.

In der Normalperiode gleichmäßige Kontraktionen. Auf Cholin-Vinyläther 1:2 Millionen steigt der Tonus sofort stark an unter bedeutender Vergrößerung der Kontraktionen. Auf Zusatz von Hexeton 1:10000 sinkt der Tonus sofort ab trotz gleichbleibender Konzentration des Cholin-Vinyläthers in der Nährflüssigkeit. Auch die Höhe der Kontraktionen kehrt auf den normalen Wert zurück. Im weiteren Verlauf sinkt der Tonus weiter unter den in der Normalperiode innegehabten Wert, gleichzeitig hören die Kontraktionen fast völlig auf. Nach Ersatz der Cholin-Hexetonlösung durch giftfreie Tyrodelösung beginnen die Kontraktionen nach kurzer Zeit wieder in normaler Höhe. Nochmalige Vergiftung mit Cholin-Vinyläther 1:2 Millionen führt wieder zu Tonussteigerung, die durch Zusatz von 2,5 mg Hexeton prompt beseitigt wird. Die Kontraktionen werden dabei schnell klein und hören nach kurzer Zeit auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das synthetisch gut zugängliche 3-Methyl-5-isopropyl $\triangle$2.3-Cyclohexenon, kurz Hexeton genannt, an allen geprüften Angriffspunkten qualitativ wie Kampfer wirkt, diesen aber an Wirksamkeit um ein Mehrfaches übertrifft.

Pharmakologisch beansprucht das Präparat schon deshalb Interesse, weil sich die Verbesserung der durch Gifte herabgesetzten Erregbarkeit des Atemzentrums, der geschädigten Herztätigkeit usw. durch Hexeton noch sicherer und eindeutiger erzielen läßt als mit dem Kampfer selbst.

Die therapeutische Bedeutung des Hexetons liegt darin, daß dieser »verstärkte Kampfer« zugleich den Vorzug besitzt, in Salizylatlösung ausgiebig löslich und in dieser wässerigen Lösung reizlos injizierbar zu sein, so daß eine prompte und gleichmäßige Resorption zu erwarten ist.

VIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Über Resorption von Arzneimitteln in der Mundhöhle.

Von

C. Bachem.

(Eingegangen am 18. XI. 1923.)

Die Resorption von Schleimhäuten aus ist experimentell und durch die toxikologische Kasuistik hinlänglich erwiesen. Nur bezüglich des Resorptionsvermögens der Mundschleimhaut lauten die experimentellen wie auch die klinischen Berichte recht spärlich, da man im allgemeinen die Mundschleimhaut als Resorptionsfläche praktisch nicht zu benutzen pflegt. Wenn auch bei der oralen Aufnahme von Arzneien in der üblichen Weise eine Resorption während des Passierens durch die Mundhöhle nicht zu erwarten ist, so kann diese Frage bei längerem Verweilen daselbst, etwa bei Gurgelungen, Pinselungen usw., doch eine Rolle spielen, wie Vergiftungsfälle, z. B. mit chlorsaurem Kalium, gezeigt haben.

Die experimentellen Untersuchungen über die Mundresorption sind daher auch nur lückenhaft, und die bekannten Lehr- und Handbücher bringen nur kurze, meistens jedoch überhaupt keine Angaben über diesen Punkt. Nur das Meyer-Gottliebsche Werk enthält folgende Notiz: »Die Mundschleimhaut resorbiert weder Wasser noch Nahrungsstoffe oder sonst in Wasser gelöste Substanzen in nennenswerten Mengen, mit Ausnahme der lipoidlöslichen. Diese letzteren durchdringen leicht die Plasmahaut der Epithelien und gelangen mehr oder weniger rasch in die Blutbahn, so daß es gelingt, mit Nikotin oder Phenol von der Mundschleimhaut aus in wenigen Minuten eine allgemeine Vergiftung zu erzeugen.«

Kobert[1]) faßt seine Ansicht in folgende Sätze zusammen: »Daran, daß von der Mund- und Rachenhöhle aus eine Resorption der gelösten Arzneien stattfindet, kann heutzutage nicht mehr gezweifelt werden. Dieselbe ist um so stärker, je mehr Defekte die Schleimhaut dieser Teile aufweist. Aber auch bei ganz normaler Schleimhaut ist eine Resorption nicht nur für flüchtige nnd reizende Stoffe, sondern sogar für indifferente Salze, wie Zucker, Salpeter, chlorsaures Kalium oder Jodkalium nachweisbar. Je kräftiger gegurgelt wird, desto größer ist die Aufnahme. So erklärt es sich, daß das chlorsaure Kalium bei lediglicher Anwendung zum Gurgeln schon schwere Vergiftungen veranlaßt hat. Natürlich steigt die resorbierte Menge auch mit der Konzentration der Flüssigkeit.« (Bezüglich dieser Kobertschen Angaben siehe die unten zitierten Arbeiten Karmels und des Verfassers.)

Auch in den mir zur Verfügung stehenden ausländischen pharmakologischen Handbüchern ist der Resorption von der Mundhöhle entweder nur kurz (Marfori, Richaud) oder überhaupt nicht (Lauder-Brunton) Erwähnung getan.

Von älteren Untersuchungen experimenteller Art sei besonders auf die Arbeit von A. Karmel[2]) hingewiesen. Im Anschluß an einen Vergiftungsfall prüfte er die Resorptionsfähigkeit der Mundhöhle, indem er bestimmte Stoffe in Lösung 2—4 (meistens 2) Minuten im Munde hielt, dann ausspie und aus der Differenz der aufgenommenen und ausgespienen Flüssigkeit die resorbierte Menge bestimmte. So wurden z. B. gefunden für Alkohol 13,31—20,49 %, Weinsäure 7,16—11,42 %, chlorsaures Kalium 3,05—8,62 %, Salpeter 6,28—9,13 %, Magnesiumsulfat 3,45 bis 8,65 %, Traubenzucker 1,86—9,49 %. Diese Ergebnisse erscheinen mir indes wenig beweiskräftig, da durch ungewolltes Verschlucken kleiner Mengen relativ viel im Körper verbleibt und für resorbiert angesehen wird, abgesehen davon, daß auch ein gewisser, wenn auch nicht erheblicher Prozentsatz in den Buchten und Krypten der Mund- und Rachenhöhle sowie zwischen den Zähnen zurückbleiben kann. — Karmel selbst zieht aus seinen Versuchen folgende Schlüsse: »Die Mundschleimhaut resorbiert, und diese Fähigkeit ist verschieden je nach dem Stoffe; sie ist um so stärker, je konzentrierter die Lösung ist. Die Resorption wächst nicht im Verhältnis zur Zeit. Die diffundierende Membran ist von großem Einfluß, ebenso wie die Endosmoseverhältnisse. Bei Gurgelungen ist Vorsicht geboten.«

Als vor einer Reihe von Jahren die Frage nach der Giftigkeit der mit Kalium chloricum hergestellten Zahnpasten akut wurde, eine Auffassung, die besonders Kobert vertrat, habe ich[3]) versucht, die Angelegenheit dadurch zu klären, daß ich u. a. im Tierexperimente die Resorption des Kaliumchlorates von der Mundhöhle feststellte. Dabei mußte darauf Rücksicht genommen wer-

1) Kobert, Lehrbuch der Pharmakotherapie 1908, S. 43.
2) A. Karmel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1873, Bd. 12, S. 466.
3) C. Bachem, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40, S. 2165.

den, daß ein Verschlucken und Hineingelangen in den Ösophagus oder Aspirieren von den Luftwegen vermieden wurde. Daher wurde den urethanisierten Tieren (Kaninchen) der Ösophagus möglichst hoch abgebunden, nachdem sie vorher tracheotomiert worden waren. Die Mundhöhle wurde darauf mit einer Kalium chloricum-Zahnpaste von bestimmter Menge beschickt und das Tier so gelagert, daß ein Ausfließen des Präparates nach Möglichkeit vermieden wurde, was allerdings nicht immer vollkommen möglich war. Die Lagerung mußte ferner so sein, daß einerseits der Harn (im Kasten) freien Abfluß hatte, andererseits die aus dem Maule ausfließende Menge Paste bestimmt werden konnte. Die Einwirkungsdauer in Narkose betrug in der Regel 12—20 Stunden; dann wurden die Tiere getötet und der Harn einschließlich des noch in der Blase vorhandenen auf chlorsaures Kalium untersucht. Während dieser ungewöhnlich langen Einwirkungsdauer wurde ein nennenswerter Bruchteil des Salzes resorbiert, wie die chemische Bestimmung ergab, sie betrug etwa 15—20%; vielleicht ist sie noch etwas größer, da noch geringe Mengen des Salzes in den Geweben und Organen zirkulieren.

Eine quantitativ meßbare Menge des Salzes war also von der Mundschleimhaut resorbiert worden. Beim ordnungsmäßigen Gebrauch einer Zahnpaste oder eines Gurgelwassers ist die Zeit natürlich bedeutend kürzer, so daß eine Resorption nennenswerter Mengen im Munde bei manchen Arzneimitteln erschwert ist, zumal sie nachher wieder durch den Speichel verdünnt und hinuntergeschluckt werden.

Die Frage der Resorption von der Mundhöhle oder einzelner ihrer Teile hat in letzter Zeit wieder an Bedeutung gewonnen durch die perlinguale Applikation von Arzneimitteln (Mendel[1]). Dieser Autor ging u. a. von der Tatsache aus, daß geistige Getränke um so eher berauscht machen, je mehr sie mit der Mund- bzw. Zungenschleimhaut in Berührung kommen (Schlürfen von Likören u. dgl.). Dabei kommt es natürlich auf die chemische Konstitution des Mittels an und es spielen hier, wie dies nahe liegt, die lipoidlöslichen Substanzen eine große Rolle. Diese durchdringen leicht die Plasmahaut der Epithelien und gelangen so in die Blutbahn.

Es liegt nun nahe, daß nicht alle Teile der Mundhöhle gleichmäßig schnell und ausgiebig resorbieren; die an Blut- und Lymphgefäßen reiche Schleimhaut des Zungenrückens wird für eine Resorption besonders günstige Verhältnisse bieten. Die Beobachtung, daß Gifte von der Zunge aus schneller zu Intoxikationen führen als

1) Mendel, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 46, S. 1593.

bei der Anwendung im Rachen, steht im Einklang mit dieser Annahme. Als ein typisches Beispiel aus der Praxis führt Mendel die prompte Wirksamkeit des Nitroglyzerins von der Zunge aus an. Während das Mittel bei innerlicher Aufnahme erst nach einiger Zeit zur Wirkung kommt, tritt nach Verreiben eines Tropfens einer 1%igen alkoholischen Lösung auf dem Zungenrücken schon nach einer Minute der Erfolg ein, wie plethysmographische Aufnahmen ergaben. In ähnlicher Weise wurden andere Pharmaka schnell auf diesem Wege resorbiert, und zwar nicht nur die lipoid-, sondern auch die wasserlöslichen. Da die Ausführungen Mendels überwiegend praktischen Wert haben, erübrigt sich an dieser Stelle das genauere Eingehen auf sie. Nur beiläufig sei erwähnt, daß die perlinguale Anwendung von Arzneimitteln neuerdings auch für die Säuglingsheilkunde von Dreyer[1]) mit Erfolg geübt wurde.

Eine weitere hierhin gehörende Beobachtung machten Großmann und Sandor[2]): Auch sie konnten feststellen, daß bei oraler Anwendung Nitroglyzerin intensiver und schneller wirkt als bei innerlicher Aufnahme. Unter oraler Anwendung verstehen die beiden Autoren nicht allein die perlinguale, sondern auch die Verteilung in der übrigen Mundhöhle (ohne daß das Mittel geschluckt wird). Die Wirksamkeit wurde an der Herabsetzung des Blutdruckes gemessen.

Da die Frage einer Resorption von der Mundhöhle aus nicht nur praktisches, sondern auch theoretisches Interesse beansprucht, habe ich nach dieser Richtung weitere Versuche durch Herrn Zahnarzt Th. Brillen[3]) anstellen lassen, der sowohl an sich selbst wie auch an Tieren (Kaninchen) die Resorption einer Reihe von Arzneimitteln prüfte.

Die Versuchsanordnung war bei den Tieren wie oben mitgeteilt (Urethanisierung, Tracheotomierung, Ösophagusabbindung) unter Innehaltung derselben Kautelen. Die Versuche erstreckten sich auf die Resorption von Jod, Salizylsäure, Karbolsäure, Morphium, Strychninnitrat, Antipyrin und Medinal.

Tierversuche.

Jod.

Kaninchen, 1350 g Gewicht. Nach der genannten Präparation wurden dem Tier durch die Öffnung des Mundknebels 2 ccm einer 5%igen alko-

1) Dreyer, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1783.
2) Großmann und Sandor, Ebenda S. 1833.
3) Brillen, Inaugural-Dissert. Bonn 1923.

holischen Jodlösung langsam eingeflößt. Jodmenge = 0,1 g. Im Stoffwechselkäfig wird der Harn aufgefangen.

Harn nach Stunden	Menge in ccm	Reaktion auf Jod
1/4	9	negativ
3/4	17	stark positiv
2 1/2	7	» »
4 3/4	5	» »
5 3/4	4	» »
9 3/4	9	schwach »

In der folgenden Nacht ging das Tier spontan ein, so daß das letzte Auftreten von Jod im Harn (Blase war fast leer) nicht mehr beobachtet werden konnte.

Die Resorption des Jods von der Mundhöhle aus erfolgt also relativ rasch und ausgiebig.

Salizylsäure.

Kaninchen, 1700 g Gewicht. 1 g Salizylsäure wurde in 20 ccm 50%igen Alkohols gelöst. Präparation wie oben. Es wurden 2 ccm = 0,1 Salizylsäure in die Mundhöhle langsam hineingebracht. Die Untersuchung des Harns auf Salizylsäure (Eisenchloridreaktion) ergab folgendes:

Harn nach Stunden	Menge in ccm	Reaktion auf Salizylsäure
1/3	10	negativ
3/4	10	positiv
3 1/2	38	positiv
4 1/4	20	negativ

Die Reaktion der später untersuchten Harne war negativ.

Salizylsäure wird also ebenfalls leicht von der Mundhöhle aus resorbiert.

Karbolsäure.

Der Nachweis der Resorption der Karbolsäure wurde in zweierlei Weise geführt: durch die Beobachtung von Krämpfen und durch den Nachweis der vermehrten Ätherschwefelsäuren. Letztere wurden vor dem Versuch in der üblichen Weise bestimmt und betrugen 0,029 in 24 Stunden, eine Zahl, die dem Durchschnitt der Angaben anderer Autoren nahekommt.

Kaninchen, 1300 g Gewicht, nicht urethanisiert, sonst in der üblichen Weise vorbereitet, erhält von einer 10%igen Karbolsäurelösung 2 ccm in die Mundhöhle (= 0,2 Karbolsäure). Bereits nach 5 Minuten

windet sich das Tier in heftigen Krämpfen. Nachdem diese nachgelassen, Einsperren in den Stoffwechselkäfig. Der später aufgefangene Harn von 24 Stunden ergab einen Gehalt an Ätherschwefelsäuren von 0,102, die Differenz gegenüber dem Vorversuch betrug 0,073, mithin also eine beträchtliche Vermehrung infolge des resorbierten Phenols.

Karbolsäure wird also von der Mundhöhle aus schnell und ausgiebig resorbiert.

Morphium.

Da der chemische Nachweis des Morphiums in kleinen Mengen im Harn auf Schwierigkeiten stößt, wurde auch hier die pharmakologische Wirkung zum Indikator genommen.

Kaninchen, 1450 g Gewicht. Abbinden des Ösophagus, Tracheotomiekanüle wird an die Respirationsgasuhr angeschlossen und das Atemvolumen in der bekannten Weise gemessen. Der Versuch verlief wie folgt:

Zeit	Atemgröße (ccm in 1/2 Minute)	Atemfrequenz in 1/2 Minute	Bemerkungen
11^h 00′	157	11	
11^h 10′	—	—	2 ccm einer 1 %igen Morphiumlösung (0,02 Morphiumhydrochl. in die Mundhöhle gebracht.
11^h 15′	110	8	
11^h 20′	118	9	
11^h 30′	108	9	
11^h 50′	57	6	
12^h 10′	126	7	
1^h 40′	126	8	
2^h 10′	141	8	

Durch diesen Versuch ist erwiesen, daß bereits nach einigen Minuten Morphium in nennenswerter Menge resorbiert sein mußte, da Atemgröße und Atemfrequenz schon 5 Minuten nach der Einflößung auf etwa $^2/_3$ absanken. Nach 40 Minuten erreichte die Morphiumwirkung ihren Höhepunkt, um dann langsam wieder abzuklingen. Die überwiegende Menge dürfte also in der 1. Stunde resorbiert worden sein.

Strychninnitrat.

Kaninchen, 1940 g Gewicht. Um die Wirkung nicht zu beeinträchtigen, wurde von einer Urethannarkose abgesehen. Dem Tier wurden nach der oben geschilderten Vorbehandlung 2 ccm einer 0,1 %igen wässerigen Strychninlösung in die Mundhöhle gebracht (= 2 mg Strychninnitrat). Nach 7 Minuten zeigte sich bereits eine maximal gesteigerte Reflexerregbarkeit. Nach weiteren 3 Minuten begannen die Krämpfe: aus-

gesprochene Streckkrämpfe aller Skelettmuskeln mit starkem Opistotonus, vorübergehendes Stillstehen der Atmung usw. (Um das Tier zu erhalten, wurde Chloralhydrat in großen Dosen eingespritzt, und wenn auch die Krämpfe bald aufhörten, ging das Tier doch anderen Tages ein.)

Dieser Versuch beweist, daß bereits kleine Gaben Strychnin schnell von der Mundhöhle aus resorbiert werden.

Antipyrin.

Ein mittelschweres Kaninchen (Vorversuch) erhielt 0,5 g Antipyrin mittels Schlundsonde. Der innerhalb 24 Stunden gesammelte angesäuerte Harn ergab eine deutlich positive Reaktion, d. h. Rotfärbung nach Eisenchloridzusatz.

Dem eigentlichen Versuchstier (1400 g Gewicht) wird nach den üblichen Vorbereitungen 1 g Antipyrin (in 2,5 ccm Wasser gelöst) in die Mundhöhle gebracht. Der nach der 1. Stunde gelassene Harn war antipyrinfrei, dagegen zeigte der 24stündige Antipyrinharn deutliche Eisenchloridreaktion.

Antipyrin wird also ebenfalls, wenn auch etwas langsamer, von der Mundhöhle aus resorbiert.

Veronalnatrium.

Kaninchen (1600 g Gewicht), nicht urethanisiert, erhält von der Lösung 1 g Natrium diaethylbarbituricum in 5 ccm Wasser etwas mehr als 2,5 ccm eingeflößt, was etwa 0,5 ccm reinem Veronal entspricht. Die erwartete Schlafwirkung trat nicht ein. 8 Stunden nach Beginn des Versuches ging das Tier an Erstickung ein (Verstopfung der Trachea und der Bronchien durch Blutung und Lungenödem). Der Harn (60 ccm) wurde nach der Methode von Molle und Kleist, deren ich mich in früheren Versuchen[1]) mit Vorteil bediente und die auch zum quantitativen Nachweis kleiner Veronalmengen benutzt werden kann, untersucht. Das Resultat war aber nur schwach positiv, jedenfalls überstieg die ausgeschiedene Menge einige Milligramm nicht.

Veronal bzw. Veronalnatrium wird also kaum oder nicht besonders schnell von der Mundhöhle aus resorbiert und ausgeschieden.

Ich hätte die Versuche noch gern auf andere Arzneimittel und Gifte ausgedehnt, wie Arsenik, Kokain, Sublimat, Gerbsäure usw. Da die Versuchstiere meistens 1—2 Tage nach dem Versuch spontan eingingen (offenbar infolge der Operation), mußte ich die Versuche abbrechen, da hier im besetzten Gebiet der Mangel an warmblütigen Versuchstieren sich besonders stark geltend macht.

Wenn man von den eingangs erwähnten Versuchen Karmels absieht, finden sich nirgends Literaturangaben über Experimental-

1) Bachem, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 228.

versuche bezüglich der Resorption von der menschlichen Mundschleimhaut. Erst während unserer Versuche kam uns eine kurze Arbeit Franz Müllers[1]) zur Kenntnis, die sich mit dieser Frage beschäftigt. Er stellte die Resorption von Jod und Salizylsäure durch die gesunde Mundschleimhaut in Versuchen am Menschen fest (die Arbeit des Verfassers über Kalium chloricum-Resorption scheint ihm entgangen zu sein). Die Versuche am Menschen begründet er damit, daß die Verhältnisse beim Tier für den Menschen wenig besagen. Ob diese Ansicht zutreffend ist, bleibe dahingestellt, denn die Resorptionsverhältnisse dürften im großen und ganzen bei Mensch und Tier doch die gleichen sein, wenn auch bei den verschiedenen Spezies einzelne Unterschiede in bezug auf die Resistenz der Schleimhaut der Zunge, des Rachens usw. vorkommen mögen.

Kurz zusammengefaßt haben die Müllerschen Versuche ergeben, daß beim Menschen Jodkalium und Salizylsäure nach kurzem Verweilen (1—3 Minuten) in der Mundhöhle im Harn nachgewiesen werden konnten. Dagegen ergab sich nach Pinselung einer Stelle von 2 qcm Umfang mit 10%iger Jodtinktur, daß im Harn kein Jod zu finden war.

Ich habe nun Herrn Brillen veranlaßt, solche Versuche auch an sich anzustellen. Ich pinselte seine Gaumenschleimhaut in einer Fläche von etwa 2 qcm mit 5%iger Jodtinktur, der Mund blieb 2 Minuten lang offen und 1 Stunde lang wurde der angesammelte Speichel ausgespien. Der alsdann untersuchte Harn zeigte sich frei von Jod. Es ergab sich also das gleiche negative Ergebnis wie im Versuche Müllers. Dieses findet jedoch seine Erklärung leicht darin, daß Jod mit dem Eiweiß der Mundschleimhaut Jodalbuminat bildet und als solches schwer löslich und schwer resorbierbar ist. Das gebildete Jodalbuminat wird später abgestoßen und, falls es nicht ausgespien wird, allmählich verschluckt, und gelangt nur in solch geringen Mengen in den Kreislauf, daß es sich dem Nachweis mittels der üblichen Methoden entzieht.

Daß relativ kleine, innerlich verabfolgte Mengen Jod (täglich einige Zentigramm) im Harn höchstens in Spuren erscheinen und zum größten Teil dem Nachweis deshalb entgehen, weil sie in den Organen gespeichert werden, wird neuerdings durch die Untersuchungen von Fuld und Müller[2]) bestätigt.

Beim Tier (Kaninchen) liegen die Verhältnisse insofern anders, als hier eine relativ große Menge lange Zeit (stundenlang) eingewirkt hat.

---

1) Franz Müller, Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. 37, H. 3, S. 365.

2) Fuld und Müller, Deutsche med. Wochenschr. 1923, S. 921.

Ein analoger Selbstversuch mit Salizylsäure verlief bei Herrn Brillen schwach positiv. Von der 5%igen, halb wässerigen, halb weingeistigen Lösung wurde ein Schluck in den Mund genommen, dort mehrmals hin- und hergeworfen, dann wieder ausgespien. Die ganze Schleimhaut der Mundhöhle, Zunge, Lippen färbten sich intensiv weiß (Salizylätzschorf). Der Mund wurde wieder 2 Minuten lang offen gehalten und während der nächsten Stunde der Speichel ausgespien. Es gelang, im Harn nach der genannten (Eisenchlorid-) Methode Salizylsäure nur in Spuren nachzuweisen. Vielleicht ist auch hier eine Albuminatbildung, die durch die Gegenwart des Alkohols begünstigt wurde, an der mangelhaften Ausscheidung schuld gewesen. Übrigens stellte sich die normale Geschmacksempfindung erst nach 3 Tagen wieder ein.

Des weiteren habe ich bei mir selbst einen Versuch mit Salizylsäure nach dieser Richtung angestellt, wobei sich ergab, daß nach $1^1/_2$ Minuten langem Umspülen der Mundhöhle mit einer 2%igen Salizyllösung (wässerig-spirituös) nur Spuren Salizylsäure nach 1 Stunde im Harn nachgewiesen werden konnten. Trotz deutlicher Ätzwirkung (Weißfärbung) war der Geschmackssinn nicht gestört.

Es wäre am Menschen nun noch weiter experimentell zu prüfen, wie sich die Resorption von den einzelnen Teilen der Mundhöhle, vor allem der Zunge, quantitativ verhält. Die an mir selbst unternommenen Versuche scheiterten an dem störend wirkenden allzustarken Speichelfluß. Des weiteren wären eventuelle Versuche an der isolierten Zunge von größeren (Schlacht-) Tieren anzustellen; aber auch hier dürften Schwierigkeiten technischer und materieller Art die Ausführung beeinträchtigen.

IX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Herzwirkung des Sparteins.

I. Mitteilung: Versuche am isolierten Frosch- und Meerschweinchenherz[1].

Von

Privatdozent Dr. **Fritz Hildebrandt.**

Assistent des Instituts.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 8. XI. 1923.)

Im Jahre 1885 wurde von Germain Sée[2]) das Sparteinsulfat »comme Médicament dynamique et régulateur du cœur« in die Therapie eingeführt. Es sollte in seiner Wirkung dem Digitalis nicht nachstehen (Légris und Laborde[3]), Voigt[4])). Eine allgemeinere Verwendung des neuen Herzmittels verhinderten jedoch klinische Beobachtungen, nach denen in manchen Fällen zwar ein guter Heilerfolg eintrat (Kurloff[5]), Pawlow[6]), Langgaard[7])), in manchen anderen dagegen von einem günstigen Einfluß nichts zu bemerken war (Masius[8])). Eine Besserung der bei den verschiedensten Herzerkrankungen auftretenden subjektiven Beschwerden wurde sogar von Leo[9]) eher der narkotischen Wirkung des Giftes zugeschrieben.

---

1) Ein Teil der am Froschherzen ausgeführten Versuche wurde von Herrn Du Mesnil de Rochemont angestellt und in einer Doktordissertation (Heidelberg 1922) veröffentlicht. Daselbst findet sich auch eine genaue allgemeine Literaturangabe.

2) Germain Sée, Compt. rend. 1885, Bd. 101, Nr. 21.

3) Laborde et Légris, Arch. de physiol. normale et pathol. 1886, S. 346.

4) Voigt, Wiener med. Blätter 1886, Nr. 25, 26 u. 27.

5) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1889, Bd. 45.

6) Pawlow, Therap. Monatshefte 1888, Bd. 2, S. 517.

7) Langgaard, Ebenda 1887, Bd. 1, S. 229.

8) Masius, Berichte der Acad. royale de méd. belg. 1887.

9) Leo, Zeitschr. f. klin. Med. 1887, Bd. 12, S. 143.

Aus den wenigen, über die Herzwirkung des Sparteins vorliegenden pharmakologischen Untersuchungen geht hervor, daß es die Pulsfrequenz stark herabsetzt (Fick[1]), Cushny und Matthews[2]), Hürthle[3])), ohne die absolute Kraft des Herzens zu beeinflussen (Dreser[4]), Pawlow[5])). Nach sämtlichen Autoren wird der Vagus unter der Wirkung des Sparteins unerregbar, so daß die Pulsverlangsamung nicht auf einer Vagusreizung beruhen kann. Das geht auch mit Sicherheit aus Versuchen von Fick[1]) sowie Cushny und Matthews[2]) am isolierten Froschherzen hervor, in denen die Herabsetzung der Frequenz der Herzschläge auch nach Atropinisierung noch eintrat.

Die trotz Lähmung der Vagusendigungen auftretende negativchronotrope Wirkung des Sparteins legte den Gedanken nahe, ob dieselbe vielleicht mit Änderungen in der Reizleitung in Zusammenhang stünde. Wir haben es daher unternommen zu untersuchen, ob sich unter dem Einfluß des Sparteins am Reizleitungssystem des isolierten Frosch- und Meerschweinchenherzens irgendwelche Funktionsänderungen nachweisen ließen.

I. Versuche am isolierten Froschherzen.

Die Versuche wurden zuerst an dem nach Straub isolierten Froschherzen unter doppelter Registrierung von Vorhof und Kammer angestellt[6]). Bei den späteren Experimenten, auf denen die Angaben über die Überleitungszeiten beruhen, wurde die von Pick[7]) für das Froschherz angegebene Methodik verwandt. Das Reservoirgefäß gleicht der Straubschen Kanüle, nur ist der Schenkel, an dem das Herz befestigt ist, nach oben gebogen, so daß das Herz mit der Basis nach unten steht. Kammer und Vorhof werden durch Wiechowskische Klettenhaken an Schreibhebeln angehängt, und ziehen bei der Kontraktion nach unten. Die hierbei gewonnenen Kurven gestatten eine äußerst genaue Ausmessung der Überleitungszeiten.

Das Spartein wurde uns von der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt bereitwilligst zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aussprechen. Da die Lösung des salzsauren und schwefelsauren Sparteins ziemlich stark sauer reagiert, wurde eine neutrale Lösung desselben hergestellt zuerst durch Zusatz von n/10 NaOH, später durch Neutralisation mit Hilfe der freien Base selbst. Es wurden ausschließlich Eskulentenherzen verwendet.

---

1) Fick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 1, S. 397.
2) Cushny und Matthews, Ebenda 1895, Bd. 35, S. 129.
3) Hürthle, Ebenda 1892, Bd. 30, S. 141.
4) Dreser, Ebenda 1888, Bd. 24, S. 221.
5) Pawlow, Therap. Monatshefte 1888, Bd. 2, S. 517.
6) Versuche von Herrn Du Mesnil de Rochemont.
7) Pick, Schweizer med. Wochenschrift 1920, Nr. 44.

Ersetzt man die im Herzen befindliche Ringerlösung durch ein Spartein-Ringergemisch von 0,1—0,2 % Sparteingehalt, so zeigen sich zunächst erhebliche Unterschiede in der individuellen Reaktion der einzelnen Herzen auf das Gift. Während manche sehr resistent sind, kommen andere bereits nach ganz kurzer Zeit zum Stillstand.

Versuch 1.

Zeit	Kontraktionen in 1 Minute	Herzinhalt
4^h 45′	15	Ringer
5^h 00′	15	—
5^h 05′	—	0,2% Spartein
5^h 20′	12	—
5^h 28′	9	—
5^h 37′	12	—

Versuch 2.

Zeit	Kontraktionen in 1 Minute	Herzinhalt
6^h 12′	18	Ringer
6^h 20′	18	—
6^h 21′	—	0,2% Spartein, Ventrikel steht sofort still

In Versuch 1 schlug das Herz in einer 0,2%igen Spartein-Ringerlösung über $^1/_2$ Stunde, ohne außer einer vorübergehenden Frequenzherabsetzung irgendwelche Schädigung zu zeigen, während das zweite Herz sofort nach der Vergiftung stillstand. Die beiden Fälle sind indessen Extreme, meistens war der Verlauf so, daß nach dem Einbringen der 0,1—0,2%igen Sparteinlösung zunächst die Pulsfrequenz sich allmählich erniedrigte; gleichzeitig sanken in vielen Fällen auch die Hubhöhen:

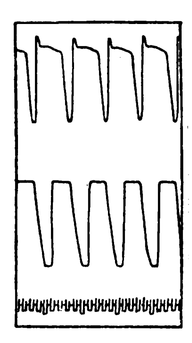
Versuch 3.

Zeit	Kontraktionen in 1 Minute	Hubhöhe des Ventrikels in mm	Herzinhalt
5^h 12′	30	11,5	Ringer
5^h 14′	—	—	0,1% Sparteinsulfat
5^h 22′	24	10	—
5^h 30′	18	7	—
5^h 32′	18	5	—
5^h 34′	18	3,5	—
5^h 41′	18	2,5	—
5^h 51′	12	0,7	—

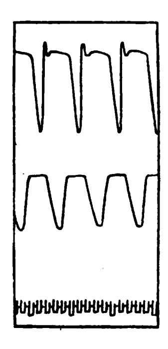
Es kommt demnach dem Spartein ein negativ chronotroper und negativ inotroper Effekt zu.

Die charakteristischste Wirkung entfaltet das Gift auf die Reizleitung, auf die wir nun ausführlich eingehen wollen. In der Mehrzahl der Fälle beobachtet man kurze Zeit nach dem Einbringen des Sparteins in die Herzkanüle das Ausfallen einzelner Ventrikelsystolen. Anschließend tritt dann meistens Halbierung oder Drittelung des Rhythmus ein, bei weiter fortschreitender Vergiftung oft auch völlige Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer. Ein solcher Versuch sei in Kurven- und Tabellenform hier mitgeteilt.

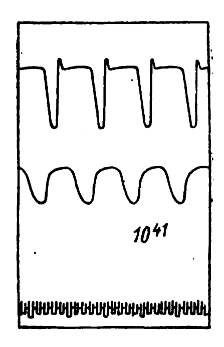
Versuch 4 (Kurve 1).



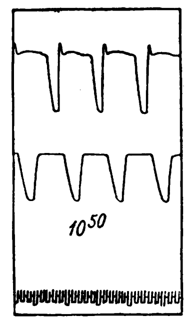
Normal. Oben Vorhof, unten Ventrikel. Darunter Zeitschreibung in $^1/_5$ Sekunden.



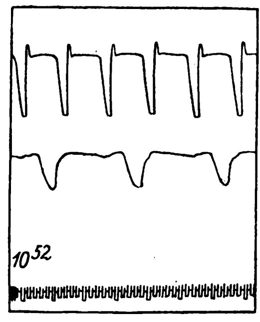
1 Minute nach 0,05 % Sparteinsulfat. Verlängerung der Überleitungszeit. Abnahme der Hubhöhen des Ventrikels.



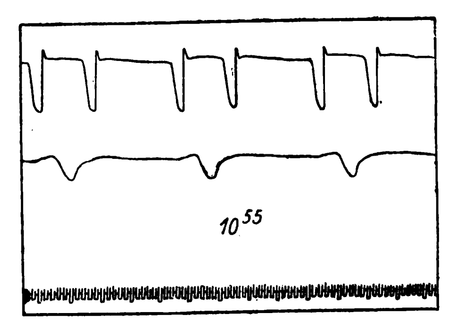
5 Minuten später. Überleitungszeit verdreifacht gegen die Norm. Hubhöhen des Ventrikels haben stark abgenommen, die des Vorhofs bedeutend weniger.



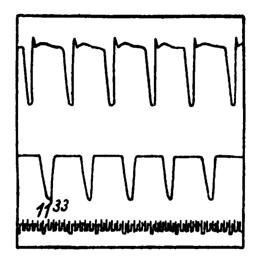
Nach Spülung mit Ringer. Hubhöhen des Ventrikels wieder angewachsen, Überleitungszeit nicht gebessert.



Halbierung des Rhythmus unter der Einwirkung von 0,1% Sparteinsulfat. Überleitungszeit stark verlängert.



3 Minuten später: Gruppenbildung bei den Vorhofpulsen. Partieller Block zwischen Vorhof und Kammer noch der gleiche. Starke Abnahme der Hubhöhen des Ventrikels.



Beseitigung der Überleitungsstörungen durch Auswaschen und Ersatz der Sparteinlösung durch giftfreien Ringer. Hubhöhen des Ventrikels haben wieder zugenommen.

Nochmalige Vergiftung mit 0,05% Sparteinsulfat. Dann Stannius I. Kurze Zeit nach Anlegen der Ligatur Ventrikelautomatie mit außergewöhnlich hohen Pulsen, Vorhöfe stehen. (Die kleinen Zacken in der Vorhofkurve sind passive Mitbewegung.)

Tabelle 1.

Im ersten Stab der Tabelle sind die auf dem Kurvenmesser[1]) abgelesenen Noniuszahlen für den Vorhof angegeben, ihre Differenz ergibt die Dauer einer Vorhofevolution ausgedrückt in der Noniuszahl. Multiplikation mit dem der Noniuszahl entsprechenden Zeitwert[2]) in Sekunden ergibt die Vorhofevolution in Sekunden. Der zweite Stab enthält die entsprechenden Angaben für den Ventrikel, der dritte die Überleitungszeit zwischen Vorhof und Ventrikel in Noniuszahl und entsprechenden Zeitwert in Sekunden.

---

1) Die Überleitungszeit wurde mit Hilfe eines Jaquetschen Kurvenmessers ermittelt, der mir vom Physiologischen Institut freundlichst zur Verfügung gestellt wurde.

2) Da das Kymographion nicht absolut gleichmäßig lief, ist die für die Berechnung der Sekundenwerte ermittelte Konstante nicht immer genau die gleiche.

Vorhof		Ventrikel		Überleitung = Differenz × Noniuszahl
normal				
5,32	0,66 = 2,57 Sek.	5,46	0,64 = 2,50 Sek.	0,14 = 0,546 Sek.
5,98	0,59 = 2,30 »	6,10	0,60 = 2,34 »	0,12 = 0,468 »
6,57	0,63 = 2,46 »	6,70	0,63 = 2,46 »	0,11 = 0,429 »
7,20		7,33		0,13 = 0,507 »
1 Minute nach 0,05% Sparteinsulfat				
10,04	0,67 = 2,28 Sek.	10,26	0,69 = 2,35 Sek.	0,22 = 0,748 Sek.
10,71	0,71 = 2,41 »	10,95	0,72 = 2,45 »	0,24 = 0,816 »
11,42	0,69 = 2,35 »	11,67	0,68 = 2,31 »	0,25 = 0,850 »
12,11	0,68 = 2,31 »	12,35	0,70 = 2,38 »	0,24 = 0,816 »
12,79		13,05		0,26 = 0,884 »
7 Minuten nach 0,05% Sparteinsulfat				
18,04	0,83 = 3,195 Sek.	18,45	0,85 = 3,22 Sek.	0,41 = 1,578 Sek.
18,87	0,83 = 3,195 »	19,30	0,83 = 3,195 »	0,43 = 1,655 »
19,70	0,81 = 3,12 »	20,13	0,81 = 3,12 »	0,43 = 1,655 »
20,51	0,80 = 3,12 »	20,94	0,81 = 3,12 »	0,43 = 1,655 »
21,31	0,80 = 3,12 »	21,75	0,81 = 3,12 »	0,44 = 1,694 »
22,11		22,56		0,45 = 1,739 »
8 Minuten nach 2 × Spülung und Ersatz der Giftlösung durch Ringer				
6,07	0,81 = 3,54 Sek.	6,44	0,81 = 3,54 Sek.	1,62 Sek.
6,88	0,79 = 3,45 »	7,25	0,79 = 3,45 »	1,62 »
7,67	0,78 = 3,41 »	8,04	0,81 = 3,54 »	1,62 »
8,45		8,85		1,75 »
sofort nach 0,1% Sparteinsulfat				
10,42	0,75 = 3,30 Sek.	10,90	1,54 = 6,78 Sek.	2,11 Sek.
11,17	0,78 = 3,43 »	—		—
11,95	0,77 = 3,39 »	12,44	1,56 = 6,86 »	2,16 Sek.
12,72	0,78 = 3,43 »	—		—
13,50	0,78 = 3,43 »	14,00		2,2 Sek.
14,28		—		—
3 Minuten später				
17,81	1,07 = 5,03 Sek.	18,34	2,52 = 11,84 Sek.	2,49 Sek.
18,88	1,47 = 6,91 »	—		—
20,35	0,94 = 4,51 »	20,86	2,52 = 11,84 »	2,40 Sek.
21,29	1,55 = 7,28 »	—		—
22,84	0,96 = 4,51 »	23,38		2,54 Sek.
23,80		—		—

Vorhof	Ventrikel	Überleitung = Differenz × Noniuszahl
18 Minuten nach mehrmaliger Spülung und Ersatz der Giftlösung durch Ringer		
1,77	2,03	1,33 Sek.
0,78 = 3,98 Sek.	0,79 = 4,03 Sek.	
2,55	2,82	1,40 »
0,80 = 4,08 »	0,83 = 4,23 »	
3,35	3,85	1,53 »
0,85 = 4,33 »	0,81 = 4,13 »	
4,20	4,46	1,33 »
19 Minuten später (Ringer)		
9,22	9,49	1,43 Sek.
0,73 = 3,87 Sek.	0,74 = 3,92 Sek.	
9,95	10,23	1,48 »
0,71 = 3,76 »	0,71 = 3,76 »	
10,66	10,94	1,48 »
0,73 = 3,87 »	0,71 = 3,76 »	
11,39	11,65	1,38 »
0,72 = 3,82 »	0,73 = 3,87 »	
12,11	12,38	1,43 »
sofort nach 0,05 % Sparteinsulfat		
15,54	15,94	1,96 Sek.
1,40 = 6,86 Sek.	1,38 = 6,76 Sek.	
16,94	17,32	1,86 »
1,36 = 6,66 »	1,37 = 6,71 »	
18,30	18,69	1,91 »
8 Minuten nach Anlegung der I. Stanniusligatur		
—	6,02	—
	1,02 = 5,0 Sek.	
—	7,04	—
	1,04 = 5,01 »	
—	8,08	—

Aus dem ersten Versuch ersehen wir folgendes: Die Dauer einer Herzperiode ändert sich eine Minute nach Einwirkung von 0,05% Spartein nicht, dagegen ist die Überleitungszeit schon etwas verlängert (etwa um 60—70%). Nach weiteren 6 Minuten ist dieselbe annähernd verdreifacht gegen den Normalwert, während gleichzeitig auch die Pulsfrequenz etwas abgenommen hat. Eine zweimalige Spülung des Herzens und darauffolgender Ersatz der Sparteinlösung durch giftfreien Ringer ist ohne Einfluß auf Überleitungszeit und Frequenz. Stärker sind die Störungen in der Reizleitung nach 0,1% Spartein. Zwar behält der Vorhof noch den gleichen Rhythmus bei, die Kammer dagegen beantwortet nur noch jeden zweiten ihr zufließenden Impuls mit einer Kontraktion. Es ist partieller Block eingetreten. Die Zahlen für die Überleitungszeit haben eine weitere Erhöhung erfahren. 3 Minuten später beobachtet man, daß auch in den Pulsen des Vorhofs Unregelmäßigkeiten auftreten. Die Dauer einer Vorhofperiode schwankt recht erheblich. Die Halbierung des Rhythmus der Kammer ist sonst die gleiche geblieben, die Dauer der Überleitungszeit ist noch weiter angestiegen. Die Prüfung der Reversibilität in diesem Falle ergibt einen erheblichen Abfall der Überleitungszeit, ohne daß allerdings der Normalwert vor der Ver-

giftung erreicht würde. Auch die Pulsfrequenz steigt wieder an, zugleich sind die Überleitungsstörungen zwischen Vorhof und Kammer verschwunden. Erneute Vergiftung mit 0,05% Spartein ergibt wieder Ansteigen der Überleitungszeit und Herabsetzung der Frequenz auf fast die Hälfte. Auf die nun angelegte I. Stanniussche Ligatur steht das Herz sofort still, 8 Minuten später jedoch zeigt der Ventrikel schöne, hohe, ganz regelmäßige Kontraktionen, während die Vorhöfe völlig stillstehen. Auf die Deutung dieser letzten Erscheinung wollen wir erst nach Besprechung des zweiten Versuches eingehen.

Versuch 5 (Tabelle 2).

Vorhof		Ventrikel		Überleitung = Differenz × Noniuszahl
		normal		
0,60		0,80		0,83 Sek.
1,07	0,47 = 1,98 Sek.	1,31	0,51 = 2,13 Sek.	0,10 »
1,59	0,52 = 2,17 »	1,82	0,51 = 2,13 »	0,96 »
2,08	0,49 = 2,04 »	2,30	0,48 = 2,00 »	0,92 »
		sofort nach 0,1% Sparteinsulfat		
5,30		5,70		1,4 Sek.
6,02	0,72 = 2,52 Sek.	6,60	0,90 = 3,15 Sek.	2,03 »
6,74	0,72 = 2,52 »	—		∞
7,41	0,67 = 2,345 »	7,79	1,19 = 4,165 »	1,33 Sek.
8,10	0,69 = 2,415 »	8,64	0,85 = 2,975 »	1,89 »
8,80	0,70 = 2,45 »	—		∞
9,50	0,70 = 2,45 »	9,88	1,24 = 4,34 »	1,33 Sek.
10,20	0,70 = 2,45 »	10,76	0,88 = 3,06 »	1,96 »
10,92	0,72 = 2,52 »	—		∞
11,74	0,72 = 2,52 »	12,02	1,26 = 4,41 »	1,33 Sek.
12,34	0,70 = 2,45 »	—	—	—
		nach 3 Minuten Einwirkung		
12,95		—		—
13,71	0,76 = 2,66 Sek.	14,18		1,645 Sek.
14,44	0,73 = 2,555 »	15,15	0,97 = 3,395 Sek.	2,485 »
15,21	0,77 = 2,695 »	—		—
15,99	0,78 = 2,73 »	16,36	1,21 = 4,235 »	1,295 »
16,76	0,77 = 2,695 »	—		—
17,49	0,73 = 2,555 »	17,63	1,27 = 4,445 »	0,49 »
18,22	0,73 = 2,555 »	18,79	1,16 = 4,06 »	1,995 »
18,97	0,75 = 2,625 »	—		—
19,67	0,70 = 2,45 »	20,09	1,30 = 4,55 »	1,47 »
20,41	0,74 = 2,59 »	—		—
21,13	0,72 = 2,52 »	21,38	1,29 = 4,515 »	0,875 »

In diesem Versuche tritt sofort nach 0,1 % Spartein Verlängerung der Vorhofperioden und zu gleicher Zeit partieller Block, Zweidrittel-Rhythmus, ein. Bei Betrachtung der Überleitungszeiten sieht man, daß immer nach dem Ausfall einer Ventrikelkontraktion die Überleitungszeit nur wenig gegen die Norm erhöht ist; die darauf folgende Kontraktion erfolgt erst nach einer längeren Überleitungszeit, die dritte kommt überhaupt nicht zustande, der Ventrikel verhält sich jeweils dem dritten ihm zufließenden Impuls gegenüber refraktär.

Die hier beschriebenen Störungen in der Reizleitung sind die gleichen wie bei dem von Wenckebach[1]) in seiner »Arhythmie« beschriebenen »ersten Fall von Störung der Reizleitung beim Menschen« (S. 67). Es kommt unter dem Einfluß des Sparteins zu einer Schädigung der Reizleitung. Das Leitungsvermögen sinkt im Lauf einiger Herzkontraktionen soweit ab, daß schließlich ein Reiz den Ventrikel nicht mehr in genügender Stärke erreicht. Durch diesen Systolenausfall bessert sich das Leitungsvermögen wieder soweit, daß die nächste Ventrikelkontraktion nach fast normaler Überleitungszeit erfolgt. Durch diese neue Kontraktion hat aber die Reizleitung wieder abgenommen; die Folge ist, daß die nächste Ventrikelsystole nach längerer Überleitungszeit erfolgt und die dritte infolge weiterer Verschlechterung gar nicht mehr. Dieses Spiel wiederholt sich immer wieder, so daß es regelmäßig nach einer bestimmten Anzahl von Herzaktionen zum Ausfall einer Ventrikelkontraktion kommt.

Nachdem das Spartein 3 Minuten eingewirkt hat, tritt völlige Dissoziation zwischen Vorhof und Ventrikel ein. Wie aus der letzten Spalte zu ersehen ist, schwanken die Überleitungszeiten in so weiten Grenzen (zwischen 0,49 und 2,485 Sekunden), daß offenbar gar keine Beziehung mehr zwischen den dem Ventrikel zufließenden Reizen und seinen Kontraktionen besteht. Mit anderen Worten: die Schädigung der Reizleitung an der Grenze zwischen Vorhof und Ventrikel hat einen so hohen Grad erreicht, daß die Reize überhaupt nicht mehr in genügender Stärke zur Kammer gelangen. Der Ventrikel schlägt in Automatie.

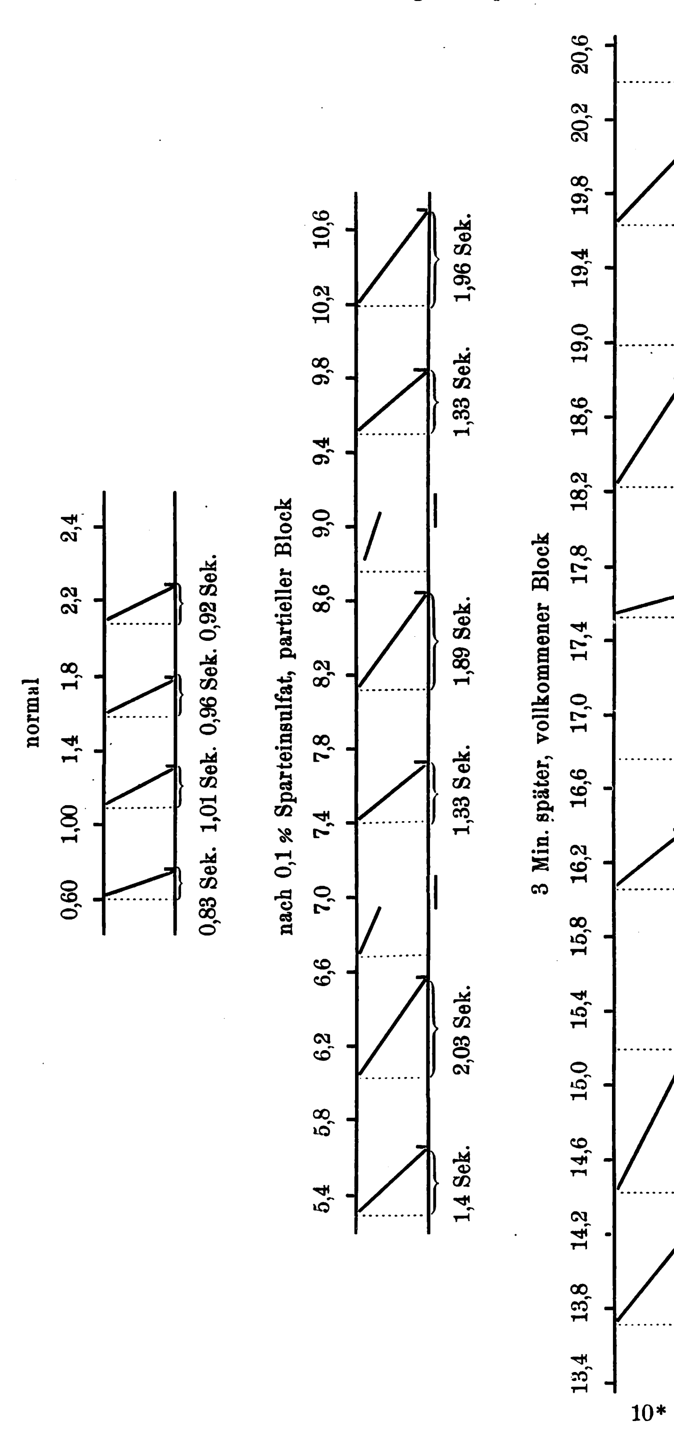
Stellt man den Verlauf der Überleitung bei Versuch 5 graphisch[2]) dar, so ergibt sich sehr anschaulich, wie in der ersten Periode nach 0,1 % Spartein die Überleitungszeit nach dem Ausfall einer Kammerkontraktion verhältnismäßig kurz ist, die nächste länger, während die dritte die Kammer in Refraktärstadium erreicht. Nach Auftreten des

---

1) Wenckebach, Die Arhythmie. Leipzig 1903; vgl. auch Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, 5. Aufl., 1909, S. 146.

2) Vgl. Wenckebach, a. a. O. und Sahli, a. a. O.

Versuch 5 (Tabelle 3)[1].



1) Die Zahlen am oberen Rande sind die Noniuszahlen des Kurvenmessers (vgl. auch Tabelle 2).

totalen Block stehen die Überleitungszeiten überhaupt in keinem Verhältnis mehr zu den Kammerkontraktionen, es herrscht völlige Dissoziation.

Was die Reversibilität der Sparteinwirkung anlangt, so haben wir in dem ersten Versuch dafür ein gutes Beispiel: Die schwere Überleitungsstörung — Block 1 : 2 der Kammer und außerdem Gruppenbildung bei den Vorhofspulsen — wird durch Auswaschen des Giftes nach kurzer Zeit völlig beseitigt; nur bleibt eine geringe Verlängerung der Überleitungszeit zurück. Man kann also wohl sagen, daß die Giftwirkung leicht reversibel ist. Dies geht auch aus einem weiteren Versuch mit der hohen Giftkonzentration von 0,5 % Spartein hervor, der in abgekürztem Protokoll mitgeteilt sei:

Versuch 6.

Zeit	Ventrikelkontraktionen in 1 Minute	Bemerkungen
4^h 19′	26	Ringer
4^h 22′	—	0,5 % Sparteinsulfat
4^h 29′	20	Pulse unregelmäßig
4^h 32′	18	Pausen zwischen den Ventrikelsystolen
4^h 42′	14	Block 1:2
4^h 45′	—	Ringer
4^h 46′	—	Vorhöfe schlagen, Ventrikel steht
4^h 52′	20	Ventrikelsystolen ganz regelmäßig
5^h 01′	20	—

Nach den Untersuchungen von Fröhlich und Pick[1]) können wir durch Anlegung der II. Stanniusschen Ligatur entscheiden, ob die schädigende Wirkung eines Giftes die Reizerzeugung oder Reizleitung betrifft. Wenn ein durch die Ligatur vom Oberherzen losgelöster Ventrikel sich dem Gift gegenüber resistenter erweist, so ist bei erhaltener Tätigkeit des Oberherzens zu folgern, daß nicht die Reizerzeugung, sondern die Fortleitung des Reizes geschädigt ist. Sämtliche in dieser Richtung unternommenen Versuche fielen eindeutig in dem Sinne aus, daß das Spartein die Reizleitung beeinflußt. Zur Erläuterung diene folgender Versuch, in dem an einem durch Spartein stillgestellten Herzen die II. Stanniusligatur angelegt wurde. Kurze Zeit darauf schlug die Kammer automatisch in regelmäßigen Kontraktionen von ganz normaler Hubhöhe trotz unveränderten Giftinhaltes.

1) Fröhlich und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 250.

Versuch 7.

Zeit	Kontraktionen in 1 Minute	Bemerkungen
4^h 05′	12	Ringer
4^h 09′	—	0,2% Spartein
4^h 20′	—	Stillstand des Herzens
4^h 22′	—	Stannius II
4^h 35′	12	Vollkommen regelmäßige Aktion mit ziemlich großen Hubhöhen
4^h 37′	12	Hubhöhen haben weiter zugenommen

Auch aus folgender Anordnung läßt sich deutlich erkennen, daß das Spartein auf die Reizerzeugung keinen nachteiligen Einfluß ausübt: Mit einer bestimmten Sparteinlösung wurde ein Herz bis zum Stillstand vergiftet und darauf durch Auswaschen wieder erweckt. Nach Anlegen der II. Stanniusligatur und Beginn der Kammerautomatie ließen wir die gleiche Sparteinlösung einwirken: Der Erfolg war, daß der Ventrikel trotz seines Giftinhaltes lange Zeit regelmäßig weiterschlug. Ein solcher Versuch sei in abgekürzter Form mitgeteilt.

Versuch 8.

Zeit	Kontraktionen in 1 Minute	Bemerkungen
2^h 55′	22	Ringer
3^h 00′	—	0,2% Sparteinsulfat
3^h 04′	14	—
3^h 07′	12	Block 2:3
3^h 55′	—	Ventrikelkontraktionen kaum mehr sichtbar
4^h 00′	—	Ventrikel steht. Vorhöfe 6 Kontraktionen pro Minute
4^h 03′	—	Ringer
4^h 18′	18	Kontraktionen des Ventrikels regelmäßig
4^h 20′	—	Stannius II
4^h 25′	20	—
4^h 32′	—	0,2% Sparteinsulfat
4^h 39′	18	—
4^h 47′	12	—
5^h 00′	12	—
6^h 15′	12	—

Unter Umständen kann die durch Spartein hervorgerufene Störung der Reizleitung an der Grenze zwischen Vorhof und Ventrikel eine so starke sein, daß sie der II. Stanniusligatur gleichkommt. Das beweisen Versuche, bei denen schon die I. Stanniusligatur genügt,

um den Ventrikel zum automatischen Schlagen zu bringen. Der in Kurvenform oben mitgeteilte Versuch 4 gibt dafür ein Beispiel.

Die am isolierten Froschherzen gewonnenen Ergebnisse lassen sich somit kurz folgendermaßen zusammenfassen: Die charakteristischste Wirkung des Sparteins betrifft die Reizleitung. Je nach der Konzentration und der Empfindlichkeit des Herzens treten Störungen leichteren Grades — Verlängerung der Überleitungszeit — bis zur völligen Lähmung der Reizleitung — totaler Block — auf. Auch die schweren Störungen sind durch Auswaschen mit Ringer und Ersatz der Sparteinlösung durch giftfreien Ringer leicht reversibel. Wie aus den Versuchen mit Stanniusligatur II hervorgeht, schädigt das Spartein in spezifischer Weise die Reizleitung. Das Ausmaß der Systolen wird unter dem Einfluß des Giftes beim Vorhof, besonders aber beim Ventrikel geringer. Auch diese Wirkung ist in weitem Maße reversibel.

II. Versuche am isolierten Meerschweinchenherzen.

Die Wirkung des Sparteins auf das überlebende Meerschweinchenherz ist im großen und ganzen die gleiche wie am Froschherzen.

Die bei den Versuchen verwandte Methodik mit gleichzeitiger Registrierung der Vorhof- und Kammerkontraktionen ist an anderer Stelle ausführlich beschrieben[1]).

Auch am Meerschweinchenherzen sind die wirksamen Konzentrationen im Vergleich zu anderen Giften als relativ hoch zu bezeichnen. Im allgemeinen erwies sich erst ein Gehalt über 1:100000 Spartein in der Durchströmungsflüssigkeit als wirksam, den markantesten Einfluß hatten Konzentrationen zwischen 1:50000 bis 1:10000, noch höhere schädigten das Herz so stark, daß es nach kurzer Zeit stillstand:

Versuch 1.

Meerschweinchenherz durchströmt mit Lockescher Lösung mit 2% Suspension von gewaschenen Rinderblutkörperchen, Thermostatentemperatur 37° C, Druck 35 ccm Wasser. Normale Frequenz 120 Schläge in der Minute, Spartein 1 : 500000 ist zunächst ohne Einfluß, erst nach 5 Minuten zeigt sich eine leichte Erniedrigung der Hubhöhe des Ventrikels, während die Vorhofexkursionen die gleiche Höhe beibehalten. Die Frequenz bleibt die gleiche. Nach Umschaltung auf Spartein 1 : 20000 sinkt die Hubhöhe des Ventrikels und des Vorhofes langsam ab, nach 14 Minuten Einwirkung ist die Frequenz unbedeutend (von 1·20 auf 108 Pulse) abgesunken. Spartein 1 : 10000 führt zu sofortiger Abnahme der Frequenz auf 82, gleichzeitig werden die Ventrikelpulse inäqual. Bei weiterer Er-

1) Pflügers Archiv.

höhung der Sparteinkonzentration auf 1 : 2000 kommt es nach 2 Minuten zu ganz ungleichmäßigen Ventrikelkontraktionen, fast zu einem Wogen des Ventrikels, während die Vorhofkontraktionen noch in gleichen Intervallen und in ganz gleichmäßiger Höhe erfolgen.

Die am ganzen Tier von früheren Autoren beobachtete Herabsetzung der Pulsfrequenz tritt auch regelmäßig am isolierten Herzen ein. Außerdem kommt es zu einer Verminderung der Hubhöhen, die in den meisten Fällen im Beginn der Wirkung besonders den Ventrikel betrifft und erst später auf den Vorhof übergreift:

Versuch 2.

Versuchsbedingungen wie bei 1. Sehr kräftig schlagendes Meerschweinchenherz bei einer Frequenz von 132. Ventrikelhubhöhe 44 mm, Vorhof 12 mm. Sofort nach Umschaltung auf Spartein 1 : 10000 beginnt die Höhe der Exkursionen des Vorhofs wie Ventrikels abzusinken und beträgt nach 5 Minuten Einwirkung 24 mm für Ventrikel, 5 mm für den Vorhof bei einer Frequenz von 156 Pulsen in der Minute. Nach 6 Minuten Einwirkung sind die Ventrikelexkursionen in ihrem Ausmaß völlig ungleichmäßig (schwankend zwischen 8 und 16 mm) die Frequenz beträgt 72. Nach einer weiteren halben Stunde hat sich die Herzaktion noch weiter verschlechtert. 52 Minuten nach Spartein sind nur noch schwache Ventrikelkontraktionen sichtbar, die in ganz unregelmäßigen Pausen auftreten, während der Vorhof fast völlig steht. Nach Umschaltung auf normale Durchströmungsflüssigkeit treten nach kurzer Zeit wieder kräftige Vorhof- und Ventrikelpulse auf, die schnell an Höhe zunehmen und 9 Minuten nach Ersatz der Sparteinlösung durch giftfreie Nährflüssigkeit eine Höhe von 11 mm für den Ventrikel, von 5 mm für den Vorhof erreichen. Die Frequenz ist schnell auf 132 angestiegen.

Der Versuch zeigt ferner, daß die Giftwirkung in hohem Maße reversibel ist. Nicht nur die Frequenz steigt kurze Zeit nach dem Ersatz der Giftlösung durch giftfreie Nährflüssigkeit, sondern auch die ganze Herzaktion, die unter dem Einfluß des Sparteins sehr nachgelassen hat, bessert sich sofort.

In der Mehrzahl der Versuche wurden auch Überleitungsstörungen beobachtet und zwar zunächst Verlangsamung der Überleitung, wie Versuch 3 zeigt.

Versuch 3.

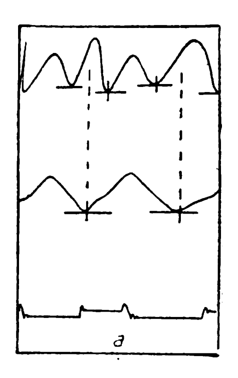
	Dauer einer Vorhofperiode in Sekunden	Dauer einer Ventrikelperiode in Sekunden	Überleitungszeit in Sekunden
Normal	0,325	0,325	0,049
6 Minuten nach Sparteinsulfat 1 : 100000	0,37	0,37	0,077

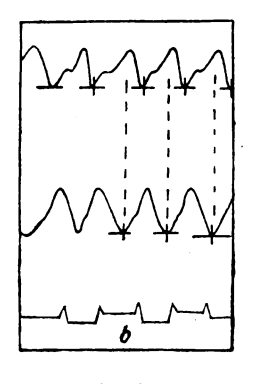
Ein Beispiel für partiellen Block mit Erhöhung der Überleitungszeit auf den dreifachen Wert des normalen sei im folgenden angeführt.

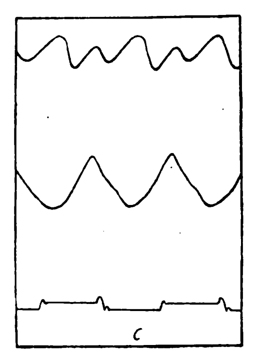
Versuch 4.

	Dauer einer Vorhofperiode in Sekunden	Dauer einer Ventrikelperiode in Sekunden	Überleitungszeit in Sekunden	Bemerkungen
Normal	0,256	0,256	0,046	—
8 Minuten nach Sparteinsulfat 1 : 100000	0,32	0,32	0,071	—
15 Minuten nach Sparteinsulfat	0,35	0,70	0,15	Block 1 : 2

In einem Versuch kam eine eigentümliche Störung der Reizleitung zur Beobachtung: Nachdem eine Sparteinkonzentration 1 : 50000 etwa 10 Minuten eingewirkt hatte, zeigten sowohl die Kontraktionen des Vorhofs wie des Ventrikels zweigipflige Zacken. Auf Erhöhung der Sparteinkonzentration auf 1 : 20000 nahm die Hubhöhe der Kammerkontraktionen ganz rapid ab (zu gleicher Zeit auch die Frequenz), während die zwei Gipfel der Ventrikelkurve bestehen blieben. Nach Umschalten auf gift-







Zeitschreibung in $1/5$ Sekunden.

Kurve 2[1]).

freie Durchströmungsflüssigkeit wurden die Pulse nach kurzer Zeit wieder groß (unter Zunahme der Frequenz), die zwei Erhebungen der Kammer

1) Ein Versuchsfehler (Hebelschleuderung o. dgl.) ist ausgeschlossen, da in der Normalperiode bei gleicher Frequenz sowohl die Vorhof- wie Ventrikelkurve keine abnorme Form aufwies und in der Zwischenzeit (wie stets) nicht das geringste an den Schreibhebeln geändert wurde.

blieben aber zunächst bestehen, während die Vorhofzacke nur noch einen Gipfel aufwies (Kurve a). Nach einiger Zeit verschwand dann auch in der Ventrikelkurve die zweite Erhebung, es ließ sich höchstens noch eine Andeutung der Störung in Form einer kleinen Zacke während des Anstiegs nachweisen (Kurve b). Nach Umschaltung auf Spartein 1 : 150000 trat dagegen beim Ventrikel bereits nach 2 Minuten die eigentümliche Form der Doppelkontraktion wieder auf (Kurve c).

Ob es sich hierbei um ventrikuläre Extrasystolen oder um Hemisystolie[1]) handelt, ist schwer zu entscheiden. Im ersteren Falle wären es jedenfalls heterotope, im Ventrikel selbst entstehende Reize, die zu der zweiten Ventrikelsystole führen, da ja der Vorhof (wenigstens bei dem zweiten oben angeführten Auftreten der Doppelzacken) seinen normalen Rhythmus beibehält. Andererseits treten die Extrasystolen fast zu regelmäßig nach jeder Kammerkontraktion auf. Ferner bewirkt Spartein ja immer eine Pulsverlangsamung — also auch eine Frequenzherabsetzung der vom Sinus ausgehenden Reize — was auch mit einer Steigerung der Reizerzeugung nicht recht in Einklang zu bringen wäre, man müßte dann gerade annehmen, daß die Reizerzeugung in den führenden Zentren vermindert und in den untergeordneten erhöht würde. Doch ergeben sich hierfür keine Anhaltspunkte. Eine Hemisystolie, d. h. nicht gleichzeitig erfolgende Kontraktion des rechten und linken Herzens, erscheint im ganzen wahrscheinlicher; dafür spricht auch, daß bei Beginn der Störung auch die Vorhofkurve eine leichte Doppelzacke aufwies. Mit bloßem Auge war allerdings bei der ziemlich hohen Frequenz der Herzaktion nichts von einer getrennten Zusammenziehung des rechten und linken Herzens zu erkennen.

Am isolierten Meerschweinchenherzen wirkt demnach das Spartein wie am Froschherzen hauptsächlich auf die Reizleitung. Es kommt unter seinem Einfluß zu einer Herabsetzung der Frequenz, zu Verlangsamung der Überleitung, eventuell zu Störungen in derselben und Blockbildung. Auch das Ausmaß der Systole wird durch Spartein verringert. Sämtliche Störungen erscheinen gut reversibel.

Bei seiner relativen Ungiftigkeit könnte das Spartein vielleicht bei der Behandlung der Arhythmia perpetua das recht gefährliche Chinidin ersetzen. Dies läßt sich jedoch nur durch Versuche am ganzen Tier entscheiden, über die in einer folgenden Mitteilung berichtet werden soll.

---

1) Vgl. Wenckebach, a. a. O. S. 176; ferner Knoll, Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss., math.-naturwissensch. Klasse, Abt. III 1890, Bd. 99, S. 31 und 1894, Bd. 103, S. 298.

X.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Wirkung von Phosphor und Arsen auf den Gasstoffwechsel[1].

I. Mitteilung: Versuche an normalen Ratten.

Von

Dr. S. Nishiura.

(Eingegangen am 24. X. 1923.)

I. Phosphor.

Bei kritischer Betrachtung älterer Untersuchungen über die Stoffwechselwirkung des Phosphors gelangt man zu dem Resultat, daß ein charakteristischer Einfluß dieses Giftes bisher nur auf den Stickstoffumsatz nachgewiesen ist. Wiederholt wurde zwar auch der Gasstoffwechsel herangezogen, doch sind die Ergebnisse teils infolge unzureichender Methodik, teils aus anderen Gründen nicht stichhaltig. Es verdient ferner hervorgehoben zu werden, daß diese Versuche durchweg mit stark toxischen Phosphorgaben ausgeführt worden sind[2]. Auf eine Stoffwechselwirkung therapeutischer Dosen kann nur indirekt geschlossen werden aus der günstigen Wirkung ganz geringer Gaben bei rachitiskranken Kindern, bei denen es unter ihrem Einfluß zu einer Besserung des gesamten Ernährungszustandes und zu bedeutender Gewichtszunahme kommt[3].

Wir haben es daher unternommen, die Wirkung kleiner und größerer Phosphordosen auf den Gasstoffwechsel normaler Ratten zu untersuchen.

---

1) Die Ergebnisse dieser und der folgenden Mitteilung wurden von F. Hildebrandt beim Physiologenkongreß im September 1923 in Tübingen vorgetragen.

2) Literatur bei O. Loewi, v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1907, 2. Aufl., S. 720.

3) Meyer und Gottlieb, Exp. Pharmakologie 1921, 5. Aufl., S. 460.

Die Versuche wurden ausgeführt mit Hilfe des von F. Hildebrandt angegebenen Stoffwechselapparates[1]) für Ratten, der eine direkte exakte Bestimmung des O_2-Verbrauches gestattet.

Die Versuchsanordnung wurde so gewählt, daß zunächst in Zweistundenversuchen die Höhe des normalen Gasstoffwechsels festgestellt wurde. Dann wurden verschiedene Dosen von Phosphor in Gestalt von Phosphoröl subkutan injiziert und in den darauffolgenden Tagen die Änderung des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Abgabe verfolgt. Die Ratten kamen stets in nüchternem Zustand und mindestens zwanzig Stunden nach der Injektion des Giftes in den Versuch.

Im ganzen liegen acht Versuche an sechs Ratten vor. Dieselben zerfallen in zwei Gruppen: die erste enthält die Versuche mit einmaliger Injektion von je 0,01, 0,1, 0,5 und 1 mg Phosphor, die zweite die Versuche mit täglicher Injektion von je 0,001, 0,01, 0,5 und 1 mg. Die Gesamtzahl der Einzelversuche an den sechs Ratten beträgt 67.

Die Ergebnisse von vier Versuchen seien kurz in Tabellenform wiedergegeben.

Zunächst zwei Versuche über die Wirkung einmaliger Injektionen von 0,01 und 0,1 mg Phosphor.

Tabelle 1.

Ratte 1, ♂.

Datum	P-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
23. IV.	—	—	100	680	3,40	—	—
25. IV.	0,01	1.	101	735	3,64	+ 8,1	+ 7
27. IV.	—	3.	100	758	3,79	+ 11,5	+ 11,5
30. IV.	—	6.	103	769	3,73	+ 13,1	+ 9,7
2. V.	—	8.	106	830	3,91	+ 22	+ 15

Der Versuch zeigt ein deutliches Ansteigen des O_2-Verbrauches im Anschluß an die Injektion von $^1/_{100}$ mg Phosphor. Auch am achten Tag nach der Verabfolgung des Giftes ist der Umsatz noch erheblich gesteigert. Das Körpergewicht der Ratte wird wenig beeinflußt, es weist höchstens eine leichte Tendenz zum Anstieg auf. Toxische Symptome waren nicht zu beobachten, sie treten erst nach Gaben von über $^1/_{10}$ mg auf.

1) F. Hildebrandt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 330 und 1922, Bd. 92, S. 68.

Den Effekt einer größeren Dosis zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 2.

Ratte 2, ♂.

Datum	P-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
6. III.	—	—	133	895	3,36	—	—
7. III.	—	—	128	887	3,46	—	—
8. III.	0,1	1.	127	798	3,14	— 10,5	— 7,9
9. III.	—	2.	133	761	2,86	— 14,7	— 16,1
10. III.	—	3.	132	810	3,09	— 9,1	— 9,7
12. III.	—	5.	130	769	2,92	— 13,7	— 14,4
14. III.	—	7.	130	778	2,99	— 12,7	— 12,3
15. III.	—	8.	130	779	2,99	— 12,7	— 12,3

Die Dosis von 0,1 mg Phosphor führt zu einer ausgesprochenen, lang anhaltenden Hemmung des O_2-Verbrauches, ohne daß das Körpergewicht deutlich beeinflußt würde.

Wenn wir nun zu den Versuchen mit chronischer Phosphorbehandlung übergehen, so sei zunächst eine Ratte angeführt, der täglich 0,5 mg Phosphor eingespritzt wurde. Der Erfolg war der, daß bereits am dritten Injektionstag die Oxydationen so tief herabgesetzt waren, daß das Tier am Tage darauf zugrunde ging.

Tabelle 3.

Ratte 3, ♂.

Datum	Tägliche P-Dosis in mg	Tag der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
29. V.	—	—	126	892	3,54	—	—
30. V.	0,5	1.	126	875	3,47	— 2	— 2
1. VI.	0,5	3.	123	286!	1,16!	— 67,9!	— 67,2!

Der O_2-Verbrauch war bei diesem Tier auf $^1/_3$ des Normalwertes abgefallen nach Injektion von insgesamt 1,5 mg Phosphor. Die Ratte hatte bereits an dem der ersten Einspritzung folgenden Tag einen schwerkranken Eindruck gemacht: sie war apathisch, unsicher in den

Bewegungen und unlustig zum Fressen. Die Symptome steigerten sich schnell an den folgenden Tagen, das Tier wurde zusehends schwächer, die Körpertemperatur fiel rapid und betrug am dritten Injektionstag nur noch 27° C, ein Beweis dafür, daß die Oxydationen im Tierkörper so schwer geschädigt waren, daß das Tier seine normale Körperwärme nicht mehr aufrecht erhalten konnte.

Kompliziertere Verhältnisse liegen vor bei täglicher Injektion der ganz geringen Dosis von 0,001 mg Phosphor.

Tabelle 4.

Ratte 4, ♂.

Datum	Tägliche P-Dosis in mg	Tag der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
25. IV.	—	—	89	737	4,13	—	—
27. IV.	0,001	2.	87	817	4,69	+ 10,9	+ 13,6
28. IV.	0,001	3.	92	758	4,12	+ 2,8	— 0,2
30. IV.	0,001	5.	90	664	3,69	— 9,9	— 10,6
2. V.	0,001	7.	93	787	4,23	+ 6,7	+ 2,3
4. V.	0,001	9.	82	733	4,47	— 0,5	+ 7,6
7. V.	0,001	12.	91	775	4,26	+ 5,2	+ 3
8. V.	0,001	13.	90	810	4,50	+ 9,9	+ 9
11. V.	0,001	16.	90	753	4,21	+ 2,1	+ 1,9
14. V.	0,001	19.	93	813	4,37	+ 10,3	+ 5,8
17. V.	0,001	22.	89	757	4,25	+ 2,7	+ 2,9
19. V.	0,001	24.	90	731	4,06	— 0,8	— 4,7
25. V.	—	—	105	762	3,63	+ 3,4	— 12,1
28. V.	—	—	100	805	4,02	+ 9,2	— 2,6

Am zweiten Injektionstag ist ein recht erheblicher Anstieg des O_2-Verbrauches festzustellen, der dann im Laufe der nächsten Tage in eine ebenso ausgesprochene Hemmung übergeht. Dies wäre wie in den oben angeführten Versuchen mit einmaliger Injektion als Steigerung durch ganz geringe Dosen, als Herabsetzung des Umsatzes bei Erhöhung der Dosis zu deuten. Vom siebenten Injektionstage an scheint eher eine Tendenz zu Steigerung des Gasstoffwechsels zu bestehen, doch sind die Ausschläge gering, beinahe noch innerhalb der Versuchsfehlergrenzen. Auch die Änderungen des Körpergewichts sind recht geringfügig, sie werden erst größer nach dem Aussetzen der Injektionen. Hier tritt eine deutliche Gewichtszunahme unter gleichzeitigem Absinken des O_2-Verbrauches pro Kilogramm

und Stunde ein. Es erscheint am wahrscheinlichsten, daß nach den ersten fünf bis sechs Injektionen eine gewisse Gewöhnung an Phosphor eingetreten ist. Gut zu vereinbaren wäre mit dieser Auffassung, daß das Tier während der ganzen Behandlungszeit keine toxischen Symptome aufwies. In demselben Sinne spricht auch ein weiterer Versuch mit täglicher Injektion von 0,01 mg Phosphor (also der zehnfachen Menge), der das gleiche Ergebnis zeitigte wie der eben angeführte: ebenfalls Steigerung des O_2-Verbrauches am zweiten Injektionstag, dann erhebliche Herabsetzung während der nächsten Tage. Nach insgesamt 0,1 mg Phosphor — also zehn Einspritzungen — war der Gasstoffwechsel wie bei der vorhergehenden Ratte um etwa 9% erhöht und blieb während der nächsten zehn Injektionstage weiter leicht gesteigert. Acht Tage nach Aussetzen der Einspritzungen war auch hier wieder der Umsatz niedriger als vor der Phosphorverabfolgung, und das Körpergewicht, das während der ganzen Behandlung nur geringen Schwankungen unterworfen gewesen war, nahm plötzlich stark zu. Auch dieses Tier zeigte keinerlei Vergiftungserscheinungen.

Wir kommen so auch für die fortgesetzte Zufuhr von Phosphor zu dem Schlusse, daß geringe Phosphordosen (0,001—0,01 mg) bei Ratten zu einer Steigerung des Gasstoffwechsels führen, während Gaben von 0,01 aufwärts bis zu 1 mg die Oxydationen stark hemmen. Die individuellen Unterschiede sind dabei recht erheblich: für manche Ratten kann man die Dosis von 0,01 noch als gering bezeichnen, da sie den Stoffwechsel heraufsetzt, während für andere diese Dosis schon eine große zu nennen ist und Hemmung des Gasstoffwechsels bewirkt.

Die CO_2-Abgabe ging der O_2-Aufnahme in allen Fällen streng parallel. Der respiratorische Quotient zeigte vor, während und nach den Phosphorinjektionen stets die gleiche Zahl von etwas über 0,70, ein Wert, den wir bei normalen nüchternen Ratten zu finden gewohnt sind.

Vergiftungssymptome traten in der Regel erst bei Gaben über 0,1 mg Phosphor auf. Sie äußern sich, wie bereits bei Ratte 3 hervorgehoben wurde, in Apathie, Freßunlust und unsicheren bis ataktischen Bewegungen. Bei schweren Vergiftungen trat dann unter Sturz der Körpertemperatur und zunehmender Schwäche der Tod ein. Die Sektion ergab in diesen Fällen regelmäßig eine starke Fettleber.

II. Arsen.

Der Einfluß des Arsens auf den Gasstoffwechsel wird in der Literatur verschieden angegeben. Nach der einzigen älteren Angabe

von Henius[1]) tritt unter Atoxylbehandlung keine Änderung des O_2-Verbrauches ein, zu dem gleichen Resultat kommen neuerdings Bornstein und Prost[2]), wenigstens was therapeutische Dosen bei Menschen sowie subakute Vergiftungen bei Tieren betrifft. Bei akuter Intoxikation fanden sie dagegen eine erhebliche Steigerung. In einem gewissen Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Liebesny und Vogl[3]), die bei sechs Patienten, deren Grundumsatz im Bereich der Norm lag, neben Gewichtszunahme eine allerdings mäßige Herabsetzung des Grundumsatzes nachweisen konnten. Diese Angaben stimmen mit den Versuchen von Onaka[4]) überein, der mit der Warburgschen Methode die Sauerstoffzehrung von Gänseerythrocyten unter dem Einfluß von arseniger Säure maß und fand, daß die Wirkung der arsenigen Säure auf die Atmung der roten Blutkörperchen der der Blausäure kaum nachsteht. Allerdings sind die wirksamen Grenzkonzentrationen so hohe, wie sie im Körper auch nicht im entferntesten, selbst nicht bei schwerer akuter Vergiftung erreicht werden.

Jedenfalls ist die Frage der Wirkung von Arsen auf den Gasstoffwechsel noch nicht geklärt und es erschien wünschenswert, zu prüfen, ob sich bei Ratten durch verschiedene Arsendosen eine Änderung des Gasstoffwechsels herbeiführen läßt.

Die Methodik war die gleiche wie bei den Versuchen mit Phosphor. Das Arsen wurde bei einmaliger Injektion in Form von arseniger Säure (durch NaCl isotonisch gemacht) intravenös, bei täglicher Injektion subkutan gegeben. Die dabei verwendeten Dosen waren für die intravenöse Einspritzung 0,00005 mg, 0,0005, 0,005, 0,5 und 1 mg, für die subkutane täglich 0,05 mg und 0,25 mg. Im ganzen liegen neun Versuche an acht Ratten vor. Die Gesamtzahl der Einzelversuche an den acht Tieren beträgt 62.

An toxischen Symptomen wurden bei den Gaben von 1 mg Natrium arsenikosum intravenös beobachtet: krampfartiges Zittern in den Beinen, starke Cyanose und Tod innerhalb 10—20 Minuten wohl als Folge der bekannten kapillarlähmenden Wirkung des Arsens. 0,5 mg Arsen wurden fast symptomlos ertragen. Die Tiere waren nur einige Stunden lang nach der Einspritzung auffallend ruhig. Bei der chronischen Behandlung mit täglichen Injektionen traten regelmäßig nach einigen

---

1) Zitiert nach O. Loewi, v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1907, 2. Aufl., S. 755; daselbst Literaturübersicht.

2) Bornstein und Prost, Arch. f. Dermat. u. Syphil. 1921, Bd. 129, S. 159.

3) Liebesny und Vogl, Klin. Wochenschr. 1923, S. 689.

4) Onaka, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 70, S. 433.

Tagen profuse Durchfälle unter gleichzeitigem Sturz des Körpergewichtes auf.

Die Gaben von 0,0005 mg und 0,00005 mg Arsen waren ohne Wirkung auf den Gasstoffwechsel. Bezüglich der höheren Dosen war die individuelle Empfindlichkeit der Tiere noch größer als bei Phosphor. Bei der intravenösen Injektion trat bei kleinen (0,005) wie bei größeren (1 mg) Mengen stets Erhöhung des O_2-Verbrauches ein, nur war die Höhe und Dauer der Ausschläge verschieden. Bei manchen Tieren betrug die Stoffwechselsteigerung nur für 1—2 Tage etwa 8%, bei anderen auf die gleiche Dosis 30% für 3—4 Tage. Das Körpergewicht fiel bei fast allen Tieren an den der Injektion folgenden Tagen etwas ab, um allmählich wieder zu dem früheren Wert anzusteigen.

Ein Beispiel möge das Gesagte veranschaulichen.

Tabelle 5.

Ratte 1, ♂.

Datum	As-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
6. II.	—	—	131	718	2,74	—	—
8. II.	0,5	2.	123	807	3,28	+ 12,4	+ 19,7
9. II.	—	3.	122	817	3,35	+ 13,8	+ 21,9
10. II.	—	4.	128	925	3,61	+ 28,9	+ 31,6
12. II.	—	6.	125	743	2,97	+ 34	+ 8,4
14. II.	—	8.	128	728	2,84	+ 1,4	+ 3,6

Steigerung des O_2-Verbrauches an den ersten sechs Tagen nach der Injektion; Maximum am vierten Tag, dann allmähliche Rückkehr zur Norm.

Die bei täglicher subkutaner Injektion von Arsen erhaltenen Resultate waren nicht gleichmäßig. In zwei Fällen, in denen pro die 0,25 mg steigend bis 1 mg eingespritzt wurden, ergab sich bereits an dem der ersten Injektion folgenden Tage eine erhebliche Steigerung des O_2-Verbrauches. Während aber bei der einen Ratte die Erhöhung des Stoffwechsels von Tag zu Tag zunahm, sank bei der anderen bei Steigerung der Dosis der Umsatz wieder stark ab und kehrte nach insgesamt 3,75 mg Natrium arsenicosum zur Norm zurück. Bei beiden Tieren sank das Körpergewicht im Laufe der Behandlung — als Folge der bei chronischer As-Zufuhr regelmäßig auftretenden Durch-

fälle — ab, so daß bei der zweiten Ratte (in der Tabelle Ratte 3) pro Kilogramm und Stunde berechnet immer noch eine leichte Erhöhung zu verzeichnen war. Doch scheint trotzdem aus dem Versuch hervorzugehen, daß die Erhöhung der Arsendosis die stoffwechselsteigernde Wirkung der ersten kleineren Gaben kompensiert hat. Eine andere Möglichkeit wäre noch die, daß eine Gewöhnung an das Gift eingetreten ist, doch spricht die verhältnismäßig kurze Behandlungszeit gegen diese Deutung. Außerdem ist sowohl nach den Versuchen im Heffterschen Institut[1]) wie nach den bei Cloetta ausgeführten[2]) eine Arsengewöhnung nur bei peroraler Verabreichung zu erreichen.

Tabelle 6.

Datum	Tägliche As-Dosis in mg	Insgesamt injiziert in mg	Tag der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
				Ratte 2, ♂.				
22. I.	—	—	—	145	818	2,80	—	—
23. I.	0,25	0,25	1.	148	907	3,06	+ 10,9	+ 9,3
25. I.	0,25	0,75	3.	145	915	3,15	+ 11,8	+ 12,5
27. I.	0,5	1,75	5.	136	890	3,28	+ 8,8	+ 17,1
				Ratte 3, ♂.				
22. I.	—	—	—	120	819	3,41	—	—
23. I.	0,25	0,25	1.	118	912	3,86	+ 11,3	+ 13,2
25. I.	0,25	0,75	3.	110	907	4,14	+ 10,7	+ 21,4
27. I.	0,5	1,75	5.	110	843	3,83	+ 2,9	+ 12,3
29. I.	1,0	3,75	7.	109	777	3,56	— 5,1	+ 4,4

Nur einmal wurde im Verlaufe der Arsenbehandlung mit täglich 0,05 mg Arsen nach vorübergehender Erhöhung des O_2-Verbrauches vom vierten bis sechsten Injektionstag eine am achten Behandlungstag beginnende immer mehr ansteigende Hemmung beobachtet (siehe Tabelle 7).

Auf die Möglichkeit der Erklärung dieses Versuches werden wir in der II. Mitteilung näher eingehen.

Wir kommen somit zu dem Resultat, daß Arsen in der Dosierung von 0,005—1 mg bei Ratten fast immer den Gasstoffwechsel steigert

1) Joachimoglu, Archiv für exp. Path. und Pharm. 1916, Bd. 79, S. 419.
2) Kübler, Ebenda 1923, Bd. 98, S. 185.

Tabelle 7.

Ratte 4, ♂.

Datum	Tägliche As-Dosis in mg	Insgesamt injiziert in mg	Tag der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro kg u. Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
30. V.	—	—	—	110	747 } D.S.	3,39 } D.S.	—	—
1. VI.	—	—	—	110	755 } 751	3,43 } 3,41	—	—
2. VI.	0,05	0,05	1.	103	697	3,38	— 7,2	— 0,8
4. VI.	0,05	0,15	3.	111	744	3,35	— 0.9	— 1,7
5. VI.	0,05	0,20	4.	108	774	3,58	+ 2,9	+ 5
7. VI.	0,05	0,30	6.	103	766	3,71	+ 2	+ 8,8
9. VI.	0,05	0,40	8.	107	699	3,26	— 7	— 4,4
11. VI.	0.05	0,50	10.	103	677	3,28	— 9,8	— 3,8
13. VI.	0,05	0,60	12.	96	616	3,21	—17,9	— 5,9
15. VI.	0,05	0,70	14.	97	469	2,41	—37,5	—29,3
16. VI.	0,05	0,75	15.	96	472	2,46	—37,1	—27,9

und nur ausnahmsweise zu einer Hemmung des O_2-Verbrauches führt. Der respiratorische Quotient wird durch die Arsenbehandlung nicht geändert, denn der Steigerung des O_2-Verbrauches geht eine Mehrproduktion von CO_2 parallel.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Wirkung von Phosphor und Arsen auf den Gasstoffwechsel.

II. Mitteilung: Versuche an schilddrüsengefütterten Ratten.

Von

Priv.-Doz. Dr. Fritz Hildebrandt und Dr. S. Nishiura.

(Eingegangen am 24. X. 1923.)

Bei der Untersuchung der Wirkung von Jodkalium auf den Stoffwechsel normaler und thyradengefütterter Ratten war der eine von uns[1]) früher zu dem Ergebnis gelangt, daß durch die Schilddrüsenfütterung eine enorme Steigerung der Empfindlichkeit der Tiere eintritt. Es lag nahe, zu prüfen, ob auch gegenüber Phosphor und Arsen eine veränderte Reaktion sich nachweisen ließe.

Die Methodik war die gleiche wie in den vorhergehenden Versuchen[2]). Die Tiere wurden unter konstanter Brot-Milchkost gehalten, um eine Kontrolle darüber zu haben, daß das dem Futter beigemengte Thyraden auch wirklich aufgefressen wurde. Wir lassen zunächst die Versuche mit Phosphorinjektionen folgen.

I. Phosphor.

In der vorangegangenen Mitteilung konnten wir zeigen, daß Injektionen von 0,001—0,01 mg den O_2-Verbrauch normaler Ratten steigern, darüberliegende Dosen ihn hemmen. Es war die Frage, wie diese Mengen auf hyperthyreotische Ratten wirkten. Es kam uns dabei hauptsächlich auf einen dem Thyraden entgegengerichteten Effekt an, da eine gleichgerichtete Wirkung nur schwer eindeutig festzustellen gewesen wäre. Bekanntlich steigt ja einige Tage nach Beginn der Thyradenfütterung der Stoffwechsel stark an[3]), während

1) F. Hildebrandt, Dieses Archiv 1923, Bd. 96, S. 292.

2) Vgl. vorhergehende Mitteilung.

3) F. Hildebrandt, Dieses Archiv 1922, Bd. 92, S. 68.

gleichzeitig das Körpergewicht absinkt. Der O_2-Verbrauch nimmt, wenn einmal die Erhöhung eingesetzt hat, von Tag zu Tag zu und kann nach 8—10 Tagen bei Berechnung pro Kilogramm und Stunde das Doppelte des Normalwertes betragen. Ein die Thyradenwirkung noch verstärkender Effekt von Phosphor — der ja nach den Versuchen an normalen Ratten, wo wir bei ganz geringen Gaben eine Erhöhung des O_2-Verbrauches feststellen konnten, nicht unwahrscheinlich gewesen wäre — hätte sich trotzdem schwer nachweisen lassen, da sowohl die Höhe wie das Tempo der Steigerung individuell recht verschieden ist. Um so deutlicher mußte eine dem Thyraden antagonistische Wirkung zutage treten.

Im ganzen haben wir in neun Versuchen sechs thyradengefütterte Ratten hinsichtlich ihrer Reaktion gegenüber Phosphor untersucht. Die dabei angewandten Phosphordosen waren: fünfmal 0,001 mg, einmal 0,01 mg, zweimal 0,1 mg und einmal 1 mg. Die Gesamtzahl der Gasstoffwechselversuche beläuft sich auf 52.

Zunächst sei ein Versuch mit einmaliger Injektion von 0,001 mg Phosphor in Tabellenform angeführt.

Tabelle 1.

Ratte 1, ♂.

Datum	Thyraden pro die in g	Tag der Thyraden-fütterung	P-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro Kilo und Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
8. V.	—	—	—	—	154	768	2,49	—	—
11. V.	0,5	3.	—	—	143	862	3,01	+ 12,2	+ 20,9
14. V.	0,5	6.	—	—	122	925	3,79	+ 20,4	+ 52,2
15. V.	0,5	7.	0,001	1.	117	819	3,50	+ 6,6	+ 40,5
16. V.	0,5	8.	—	2.	120	795	3,31	+ 3,5	+ 32,9
17. V.	0,5	9.	—	3.	117	796	3,40	+ 3,6	+ 36,5
18. V.	—	—	—	4.	102	815	3,99	+ 6,1	+ 60,2
19. V.	—	—	—	5.	110	831	3,78	+ 8,2	+ 51,8
23. V.	—	—	—	9.	115	885	3,85	+ 15,2	+ 54,6
28. V.	—	—	—	14.	123	820	3,33	+ 6,9	+ 33,6

Aus der Tabelle geht hervor, daß die starke Stoffwechselerhöhung, die nach 6 tägiger Fütterung nach Thyraden eingetreten ist, durch die Injektion von $^1/_{1000}$ mg Phosphor für 3 Tage bis zu einem gewissen Grade kompensiert wird, denn der O_2-Verbrauch sinkt an den der Phosphorgabe folgenden Tagen entschieden ab. 4 Tage nach der Injektion ist die antagonistische Phosphorwirkung abgeklungen.

Trotz Abbrechens der Thyradenfütterung steigt der Umsatz wieder an: der durch Phosphor unterdrückte stoffwechselsteigernde Effekt der Schilddrüsenfütterung kommt noch nachträglich zustande. Aber nicht nur der O_2-Verbrauch sondern auch das Körpergewicht wird durch die Phosphorinjektion günstig beeinflußt: wir sehen auf die Thyradenfütterung hin einen jähen Absturz, als Folge der Phosphoreinspritzung bleibt das Gewicht während der Tage, an denen der Stoffwechsel gegen die Norm zu heruntergedrückt wird, annähernd konstant, um dann nach dem Abklingen der Phosphorwirkung gleichzeitig mit dem rapiden Anstieg des O_2-Verbrauches auf 3,99 g pro Kilo und Stunde plötzlich abzufallen. Im Laufe der nächsten 10 Tage steigt dann das Gewicht des Tieres trotz hohen Stoffwechsels erheblich an. Wir glauben dies einer vermehrten Wasserretention zuschreiben zu dürfen, die nach Aussetzen der Thyradenfütterung als Folge der durch sie hervorgerufenen gesteigerten Wasserausschwemmung einsetzt.

Ein Beispiel für die Wirkung einer größeren Phosphordosis zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 2.

Ratte 2, ♂.

Datum	Thyraden pro die in g	Tag der Thyraden-fütterung	P-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro Kilo und Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	pro kg
29. V.	—	—	—	—	168	956 } D.S.	2,84 } D.S.	—	—
2. VI.	—	—	—	—	167	944 } 950	2,82 } 2,83	—	—
4. VI.	0,5	2.	—	—	163	929	2,85	— 2,2	+ 0,7
6. VI.	0,5	4.	—	—	150	901	3,00	— 5,1	+ 6
7. VI.	0,5	5.	1	1.	148	855	2,89	— 10	+ 2,1
8. VI.	0,5	6.	—	2.	144	735	2,55	— 22,6	— 9,9
9. VI.	0,5	7.	—	3.	131	733	2,80	— 22,8	— 1

Am 9. VI. abends tot.

Die Erhöhung des O_2-Verbrauches auf Schilddrüsenfütterung ist bei dieser Ratte nicht sehr ausgesprochen. Nach Injektion von 1 mg Phosphor sinkt der Gasstoffwechsel zur Norm ab, am 2. Tage nach der Einspritzung sogar erheblich darunter. Am folgenden Tage tritt ein plötzlicher Körpergewichtssturz ein und abends geht das Tier zugrunde. Wir erkennen aus dem Versuch, daß große Phosphordosen die Thyradenwirkung völlig kompensieren können. Die Wirkung ist lange anhaltend und wir müssen annehmen, daß das Tier der durch-

die Schilddrüsenfütterung verstärkten toxischen Phosphorwirkung erlegen ist.

Bei einer Ratte haben wir neben dem Gasstoffwechsel den N-Umsatz verfolgt. Es wurde jeweils der Harn von 2 Tagen gesammelt und mit der Folinschen Methode auf seinen N-Gehalt analysiert.

Tabelle 3.

Datum	N-Werte in g	Thyraden bzw. Phosphor	Steigerung des O_2-Verbrauches im Mittel der 2 Tage in %
22.—23. VI.	0,255	—	—
24.—25. VI.	0,273	—	—
26.—27. VI.	0,300	—	—
28.—29. VI.	0,294	—	—
30. VI.—1. VII.	0,266	—	—
		Beginn der Thyradenfütterung	
2.— 3. VII.	0,400	—	15
4.— 5. VII.	0,510	—	24
		5. VII. abends 0,001 mg Phosphor	
6.— 7. VII.	0,515	—	16
8.— 9. VII.	0,403	—	39
		9. VII. abends 0,001 mg Phosphor	
10.—11. VII.	0,487	—	32
12.—13. VII.	0,414	—	38

Die Steigerung der N-Ausfuhr auf Schilddrüsenfütterung setzt bei diesem Tier sehr prompt ein und geht parallel der Erhöhung des O_2-Verbrauches. Nach der ersten Phosphorinjektion bleibt der N-Umsatz die beiden ersten Tage gleich, am dritten und vierten fällt er nicht unbedeutend (20%) ab. Die N-Ausscheidung nach der zweiten Phosphorinjektion steigt zuerst wieder an, ohne allerdings den bei Thyradenfütterung allein vor der Phosphorbehandlung innegehabten Wert zu erreichen, an den zwei folgenden Tagen ist wieder eine deutliche Herabsetzung des Harn-N festzustellen. Wenn auch die Beeinflussung des N-Umsatzes nach diesem Versuch nicht sehr ausgesprochen erscheint, so ist dabei doch zu bedenken, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die Steigerung der Harn-N-Werte auf Schilddrüsenfütterung ohne gleichzeitige Injektion eine viel intensivere gewesen wäre. Zum mindesten wäre ein Abfall des im Harn erscheinenden Stickstoffes, wie er deutlich am 3. und 4. Tag nach den Phosphorinjektionen auftrat, sicher nicht zu verzeichnen gewesen.

Es erscheint demnach gut möglich, daß Phosphor in geeigneter Dosierung nicht nur den Gasstoffwechsel hyperthyreotischer Ratten, sondern auch ihren N-Umsatz einzuschränken vermag.

II. Arsen.

Wie wir in der vorangegangenen Mitteilung zeigen konnten, wirken kleine wie größere Arsendosen bei normalen Ratten fast ohne Ausnahme steigernd auf den Gasstoffwechsel. Die Reaktion thyradengefütterter Ratten haben wir in insgesamt zehn Versuchen an sieben Tieren untersucht. Die Arsendosen waren viermal 0,00005 mg, einmal 0,0005 mg, zweimal 0,005 mg, je einmal 0,05, 0,1 und 0,5 mg. Die Gesamtzahl der Gaswechselbestimmungen an den sieben Ratten beträgt 82.

Nach den an normalen Ratten vorgenommenen Versuchen waren die Dosen unterhalb 0,005 mg unwirksam, bei hyperthyreotischen dagegen zeigten sie einen sehr deutlichen Einfluß, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle 4.

Datum	Thyraden pro die in g	Tag der Thyradenfütterung	As-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro Kilo und Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
				Ratte 1, ♂.					
22. VI.	—	—	—	—	172	791 D.S.	2,30 D.S.	—	—
25. VI.	—	—	—	—	167	789 790	2,36 2,33	—	—
26. VI.	0,5	1.	—	—	162	800	2.47	+ 1,3	+ 6
27. VI.	0,5	2.	—	—	155	856	2,76	+ 8,3	+ 18,4
28. VI.	0,5	3.	—	—	148	845	2.85	+ 6.9	+ 22,3
29. VI.	0.5	4.	0,0005	1.	140	723	2,58	— 8,5	+ 10,7
30. VI.	0,5	5.	—	2.	147	721	2 45	— 8.7	+ 5,1
2. VII.	—	—	—	4.	138	927	3,35	+ 17,3	+ 43,8
5. VII	—	—	—	7.	125	916	3,66	+ 16	+ 57
9. VII.	—	—	—	11.	127	930	3,66	+ 17,7	+ 57
13. VII.	—	—	—	15.	137	642	2,34	— 18,7	+ 0,4
				Ratte 2, ♂.					
23. VI.	—	—	—	—	161	732 D.S.	2.27 D.S.	—	—
25. VI.	—	—	—	—	170	794 763	2,33 2 30	—	—
26. VI.	0,5	1.	—	—	154	774	2.51	+ 1,4	+ 9,1
27. VI.	0.5	2.	—	—	150	770	2,57	+ 0,9	+ 11,7
28. VI.	0,5	3.	0,00005	1.	136	389!	1,43!	— 49	— 37,8

Nach 3tägiger Schilddrüsenfütterung war bei der ersten Ratte eine Steigerung des Stoffwechsels um 22 % eingetreten, während sich

gleichzeitig das Gewicht um über 20 g erniedrigt hatte. Nach der an normalen Ratten unwirksamen Dosis von 0,0005 mg As fällt der Stoffwechsel für die nächsten 2 Tage erheblich gegen die Norm zu ab. Diese günstige Wirkung ist aber schon am nächsten Tage wieder abgeklungen, der O_2-Verbrauch steigt plötzlich wieder stark an unter erneutem Sturz des Körpergewichts, und zwar trotzdem inzwischen die Thyradenfütterung abgebrochen worden war. Dieselbe tritt also — ebenso wie wir es bei Phosphor zeigen konnten — noch nachträglich wieder zutage und hält bei der hohen Steigerung um 57 % über 10 Tage an. Erst am 15. Tage hat der Gasstoffwechsel wieder den normalen Wert erreicht und das Gewicht ist wieder in langsamem Anstieg begriffen. Der Versuch bietet eine tierexperimentelle Bestätigung der klinischen Beobachtungen Liebesnys und Vogls[1]), die bei Basedow-Patienten nach geringen As-Gaben eine Herabsetzung des Gasstoffwechsels eintreten sahen. Vor kurzem hat auch Kowitz[2]) über ähnliche Beobachtungen berichtet.

Noch eklatanter ist die Wirkung bei der nächsten Ratte. Auf die ganz geringe Dosis von 0,00005 mg Natrium arsenicosum stürzt bereits am nächsten Tage der O_2-Verbrauch weit unter die Norm und erreicht so tiefe Werte, daß das Tier noch am selben Nachmittag (etwa 8 Stunden nach der Gasstoffwechseluntersuchung) zugrunde ging. Es war in diesem Falle eine so enorme Empfindlichkeitssteigerung eingetreten, daß die Ratte auf eine Dosis, die bei normalen überhaupt ganz wirkungslos ist, schon mit einer derartigen Herabsetzung der Oxydationen reagierte, daß sie ihre normale Körpertemperatur nicht mehr aufrecht erhalten konnte. Dieselbe betrug bereits zur Zeit des Versuches nur noch 31° C.

Die Wirkung einer etwas größeren Arsendosis illustriert folgende Tabelle. Es handelt sich um dieselbe Ratte, die im Versuch 1 (Tabelle 1) zuerst die ganz geringe Menge von 0,0005 mg intravenös erhalten hatte. Nachdem sie sich von dem ersten Versuch erholt hatte und der O_2-Verbrauch wieder annähernd normal geworden war, wurde ihr täglich 0,1 mg Natrium arsenicosum subkutan eingespritzt.

Von einer dem Thyraden antagonistischen Wirkung des Arsens ist in diesem Falle nichts zu bemerken; im Gegenteil hat man den Eindruck, als ob die Schilddrüsenwirkung durch die tägliche Arseninjektion noch gesteigert würde, so daß der O_2-Verbrauch noch schneller in die Höhe geht als bei Thyradenfütterung allein. Das gleiche

1) a. a. O.
2) Kowitz, Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1923, Bd. 34, S. 457.

Tabelle 5.

Ratte 3, ♂.

Datum	Thyraden pro die in g	Tag der Thyraden-fütterung	Tägliche As-Dosis in mg	Tag nach der Injektion	Gewicht in g	O_2-Verbrauch absolut in mg	O_2-Verbrauch pro Kilo und Stunde in g	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % absolut	Steigerung oder Herabsetzung des O_2-Verbrauches in % pro kg
13. VII.	—	—	—	—	137	642	2,34	—	—
16. VII.	0,5	3.	—	—	135	857	3,18	+ 33,5	+ 35,9
17. VII.	0,5	4.	0,1	1.	125	908	3,63	+ 41,4	+ 55,1
18. VII.	0,5	5.	0,1	2.	127	997	3,92	+ 55,3	+ 67,5
19. VII.	0,5	6.	0,1	3.	123	995	4,04	+ 55	+ 72,6

Am 20. VII. morgens tot aufgefunden.

haben wir noch einmal beobachtet bei einer Ratte mit Injektion von 0,005 mg. In allen anderen Fällen jedoch war eine Herabsetzung des O_2-Verbrauches nach der Injektion von Arsen und zwar bis zu den Dosen von 0,5 mg hinauf die Regel, wenn die Tiere vorher mit Schilddrüsen gefüttert waren. Im allgemeinen können wir also sagen, daß durch die Thyradenfütterung eine Umkehr der Reaktion gegen Arsen eintritt: normale Ratten antworten auf Arsen fast ohne Ausnahme mit Steigerung des Gasstoffwechsels, hyperthyreotische fast immer mit einer Herabsetzung; nur bei wenigen scheint als Folge der Arsenwirkung noch eine weitere Steigerung einzutreten. Doch ist dabei zu berücksichtigen — was bereits im Beginn der Arbeit hervorgehoben wurde —, daß ein die Schilddrüsenwirkung noch verstärkender Effekt von Arsen schwer einwandfrei festzustellen ist, da bei den einzelnen Tieren das Tempo der täglichen Steigerung des O_2-Verbrauches stark wechselt. Es bestehen erhebliche individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit gegen Schilddrüsenstoffe.

Auffallend sind bei Ratten überhaupt die starken Streuungen der Normalwerte für den Grundumsatz, selbst wenn man von der Alterskomponente, die ja von größtem Einfluß ist, abstrahieren kann, d. h. gleichalterige Tiere vergleicht. Möglicherweise hängt dies mit Differenzen in der inneren Sekretion zusammen, die ein verschieden starkes Ansprechen der Erfolgsorgane bedingen könnten. Damit wäre auch vielleicht die verschiedene Reaktion von Tieren auf die gleichen P- oder As-Dosen zu erklären. Wir hatten ja bei den Versuchen an normalen Tieren hervorgehoben, daß die gleiche Menge z. B. 0,01 mg Phosphor für eine Ratte eine kleine sei, daß sie zu Stoffwechselsteigerung führe, während sie für andere eine große bedeute und

Hemmung der Oxydationen bewirke. Im Rahmen dieser Vorstellungen würde man zu der Deutung gelangen, daß diese verschiedene Ansprachsfähigkeit mit der individuell verschieden starken inneren Sekretion in Zusammenhang stünde.

Der N-Stoffwechsel wurde durch eine kleine As-Dosis, die nach Eintreten der Steigerung des Harn-N infolge Schilddrüsenfütterung injiziert wurde, nicht deutlich beeinflußt, wie folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 6.

Datum	N-Werte in g	Thyraden bzw. Arsen
24.–25. VI.	0,230	—
26.–27. VI.	0,221	—
28.–29. VI.	0,224	—
30. VI.–1. VII.	0,224	—
		Beginn der Thyradenfütterung
2.– 3. VII.	0,333	—
4.– 5. VII.	0,392	—
		5. VII. abends 0,0005 mg As
6.– 7. VII.	0,431	—
8.– 9. VII.	0,460	—
		9. VII. abends 0,0005 mg As
10.–11. VII.	0.460	—
12.–13. VII.	0,513	—

Vielleicht ist das Tempo der Steigerung etwas verlangsamt, doch ist die Wirkung, falls sie überhaupt besteht, eine so geringe, daß man das Resultat als negativ bezeichnen muß. Immerhin kann man andererseits sagen, daß eine Steigerung der N-Werte im Urin infolge der geringen As-Mengen auch nicht eintritt.

Fassen wir die Resultate zusammen, so ergibt sich, daß durch Schilddrüsenfütterung die Empfindlichkeit gegen Phosphor wie Arsen sehr erheblich gesteigert wird. In geeigneter Dosierung sind beide Gifte imstande, die durch Thyradenfütterung hervorgerufene Stoffwechselsteigerung zu kompensieren.

XII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung auf die Diurese.

Von

H. Molitor und E. P. Pick.

(Mit 7 Kurven im Text.)

(Eingegangen am 6. XI. 1923.)

Seit der Entdeckung pharmakologisch wirksamer Stoffe im Hinterlappen der Hypophyse durch Sharpey Schafer[1]) und seine Mitarbeiter erregte die Wirkung dieser Präparate auf die Nierensekretion die Aufmerksamkeit zahlreicher Forscher. Trotzdem aber nahezu 30 Jahre seither verflossen sind, ist die Beeinflussung der Nierentätigkeit durch Pituitrin völlig ungeklärt geblieben. Es ist merkwürdig, daß bis zum heutigen Tage in der Literatur nicht einmal darüber eine Übereinstimmung herrscht, ob dieser Stoff die Diurese fördert oder hemmt. Ein wichtiger Fortschritt in der Klärung dieser Frage wurde gemacht, als 1913 v. d. Velden[2]) die diuresehemmende Wirkung von Hypophysenextrakt bei Diabetes insipidus am Menschen entdeckte. Wenn aber diese Tatsache auch unwidersprochen blieb und in der Folgezeit große praktische Bedeutung gewann, so blieb dennoch die Frage völlig ungeklärt, in welchem Sinne die Diurese durch diese Stoffe geändert würde; denn die diuresehemmende Wirkung bei der menschlichen Harnruhr wurde als ein besonderer, durch den Ausfall hormonaler Regulationsmechanismen bedingter Fall angesehen. Die meisten Autoren (Schafer und Herring[3]), Schafer und Magnus[4]), Dale[5]),

1) Journal of Physiol. 1895, Bd. 18, S. 277.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45.
3) Phil. Trans. 1906.
4) Journ. of Physiol. Bd. 17, S. 9 (Proc..Phys. Soc.).
5) Biochem. Journ. Bd. 4, Nr. 9, S. 427.

Cushny und Lambie[1]), C. und M. Oehme[2]), Abel[3]), Sherrington[4])) berichten vielmehr nach Versuchen an Kaninchen, Katzen und Hunden, daß nach intravenöser und subkutaner Injektion von Pituitrin Steigerung der Diurese eintrete. Hierbei sind die einen Forscher, wie Schafer und Herring, der Ansicht, daß der diuretisch wirkende Körper von dem auf das allgemeine Zirkulationssystem wirkenden zu trennen sei, während andere, wie Dale und seine Mitarbeiter, die blutdruckerhöhende und harntreibende Wirkung wohl als Eigenschaften eines und desselben Stoffes betrachten, dagegen die auf den Uterus und die glatte Muskulatur wirkende »oxytocische« Substanz als eigenen, von dem obigen verschiedenen Körper ansehen; Abel und seine Mitarbeiter wieder finden es wahrscheinlich, daß alle drei physiologisch wirksamen Prinzipien — das renale, vasomotorische und auf die glatte Muskulatur wirkende — Eigenschaften einer und derselben Substanz sind.

Schon bald nach der Entdeckung v. d. Veldens hatten aber schon Konschegg und Schuster[5]) in Versuchen an Kaninchen zu zeigen vermocht, daß kleine Mengen von Hypophysenextrakt zunächst eine Diurese, bei längerer Einwirkung aber eine Hemmung der Wasserausscheidung herbeiführen, während es bei Darreichung von größeren Mengen von Pituitrin ausschließlich zu einer Hemmung kommt. In gleiche Richtung deuten auch die Ergebnisse der Versuche von C. und M. Oehme, die ebenfalls an Kaninchen feststellen konnten, daß beide Wirkungen nebeneinander vorkommen, eine flüchtige Förderung der Diurese neben einer längeren Hemmung der Wasserausscheidung. Wie kurzdauernd die Diurese nach Pituitrininjektion ist, geht aus dem Musterbeispiel für Übungsversuche von Sherrington hervor, indem nach intravenöser Injektion von 5 ccm eines Hypophysenextraktes (Infundin) die Steigerung der Harnausscheidung schon innerhalb 10 Minuten abklingt, und ferner aus der Beobachtung von Cushny und Lambie, die zeigt, daß der Anstieg der Diurese, welcher in der Regel mit der Steigerung der die Niere durchfließenden Blutmenge parallel geht, nur 10—15 Minuten anhält. Schließlich fand auch Motzfeld[6]) nach parenteraler Injektion von Hypophysenextrakten bei den verschiedensten Tierarten eine mehr minder ausgesprochene Hemmung

1) Journ. of Physiol. 1921, Bd. 55, S. 276.
2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127.
3) XI. Internat. Physiol.-Kongreß, Edinburgh 1923.
4) Mammalian Physiol. Oxford 1919, S. 68.
5) Deutsche med. Wochenschr. 1915, S. 1091.
6) Journ. of exp. Med. 1917, Bd. 25, S. 153.

der Diurese, und Rowntree[1]) konnte, wie uns nach Abschluß unserer Versuche bekannt wurde, an Hunden nur eine Verzögerung der Wasserausscheidung feststellen. Aus all diesen Tatsachen kann nicht geschlossen werden, ob ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Einwirkung des Pituitrins bei Mensch und Tier besteht. Allerdings darf nicht übersehen werden, daß die meisten Versuche an Tieren im sogenannten »akuten« Versuche, zum Teil unter Zuhilfenahme von Narkose oder anderweitiger Ausschaltung von Gehirnzentren unternommen wurden, während die Beobachtungen am Menschen zwar an erkrankten Individuen, aber unter sonst normalen physiologischen Bedingungen gemacht sind. Besteht somit schon über die Grundwirkung der Hypophysenpräparate auf die Diurese — Förderung oder Hemmung? — keine Einigkeit, so ist es nicht zu verwundern, daß über den feineren Mechanismus der Wirkung dieser Stoffe und über ihren Angriffspunkt große Unklarheit herrscht.

Wir haben es in den folgenden Versuchen unternommen, einen Beitrag zu dieser Frage zu liefern. Die Versuche wurden ausschließlich an Hunden angestellt, denen vorher in der an unserem Institut üblichen Weise eine Blasenfistel angelegt worden war[2]). An diesen Tieren waren die Voraussetzungen gegeben, unter sonst völlig physiologischen Bedingungen genau messende Diureseversuche durchzuführen.

Die Hypophysenpräparate wurden meist subkutan, in einzelnen Fällen auch intravenös beigebracht; hierbei zeigte sich, daß bei subkutaner Applikation die Wirkung verhältnismäßig stärker und länger anhaltend war als bei intravenöser, ein Befund, der an den von Rothlin und Grundlach[3]) bei der Einwirkung des Histamins auf die Sekretion des Magensaftes erhobenen erinnert. Perorale Darreichung blieb überhaupt ohne Wirkung; das wirksame Prinzip wird beim Passieren des Magen-Darmtraktes zerstört, ähnlich wie wir dies von der pressorischen Komponente des Pituitrins wissen. Als Hypophysenpräparat benutzten wir fast ausschließlich Pituglandol der Firma Hoffmann-La Roche[4]), das sich uns sehr bewährt hat; daneben zur Kontrolle in einigen Versuchen Pituitrin Parke-Davis und Hypophen Gehe, die sich in gleicher Weise wirksam erwiesen. Außer-

---

1) Arch. of Int. Med. 1922, Bd. 29, S. 306 (Weir, Larson and Rowntree).

2) Technik siehe Molitor und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97.

3) Arch. internat. de Physiol. 1921, Bd. 17, Fasc. 1, S. 59.

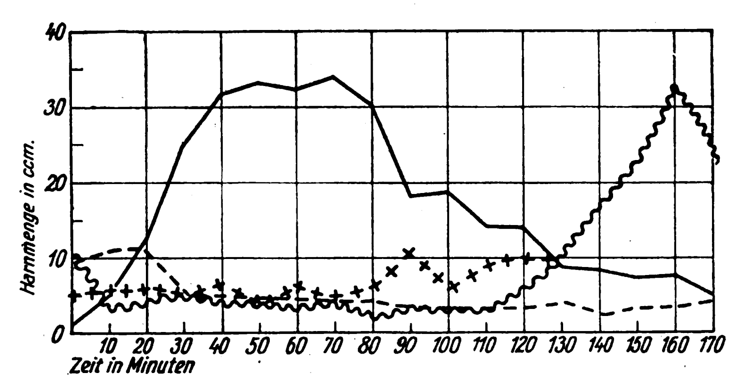
4) Wir danken auch an dieser Stelle der Firma Hoffmann-La Roche bestens für die liebenswürdige Überlassung des reichlichen Versuchsmaterials.

dem wurde getrockneter Vorderlappenextrakt Parke-Davis und Antiglandol, sowie Totoglandol Hoffmann-La Roche verwendet.

Versuche.

I. Wirkung von Hypophysenextrakt auf die Wasserdiurese.

In diese Versuchsreihe fallen an 80 völlig gleichsinnig ausgefallene Versuche, die sich über einen Zeitraum von 1½ Jahren erstrecken. Es ist unmöglich, die einzelnen Protokolle ausführlich wiederzugeben; als Beispiel möge die folgende Kurve 1 dienen.

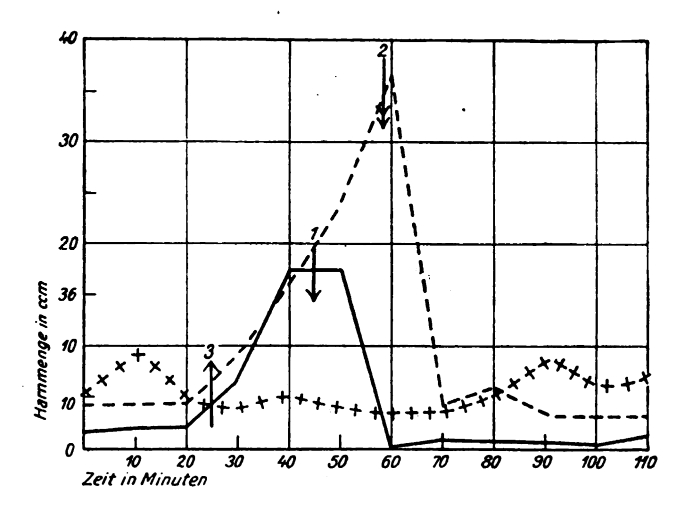


Kurve 1. Normale Pituitrinwirkung. —— 250 ccm Wasser per os (normaler Hund). - - - 250 ccm Wasser per os, 0.5 ccm Pituglandol subkutan (normaler Hund). +++ 250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol intravenös (normaler Hund). ~~ 250 ccm Wasser per os, 0,05 ccm Pituglandol subkutan (Eck-Hund).

Die Fistelhunde waren zum Teil mit Trockenkost vorbehandelt, zum Teil normal gefüttert; alle bekamen gleichzeitig mit der subkutanen oder intravenösen Pituitrininjektion oder einige Zeit vorher 250—300 ccm Wasser mittels Schlundsonde eingeführt, wie wir dies in ähnlicher Weise in unseren früheren Versuchen getan haben.

In allen Versuchen hat es sich ausnahmslos ergeben, daß die verschiedenen verwendeten Hypophysenpräparate die nach Wasserzufuhr sonst regelmäßig einsetzende Diurese verhindern können; sogar die schon im Gange befindliche Diurese kann durch Pituitrininjektion unterbunden werden (siehe auch Kurve 2), woraus hervorgeht, daß es sich nicht um eine Behinderung der Resorption des eingeführten Wassers im Magen-Darmtrakt handelt. Ein weiterer Beweis hierfür liegt auch darin, daß es möglich ist, die Hemmung durch Stoffe aufzuheben, die in keiner Weise die Resorption vom Magen-Darmtrakt aus beeinflussen. Schließlich haben auch die Erfahrungen am Menschen gelehrt, daß die durch Pituitrin bewirkte Hemmung der Diurese beim

Diabetes insipidus in keiner Weise mit einer verlangsamten Resorption vom Intestinaltrakt aus einhergeht; der Wassergehalt des Darminhaltes



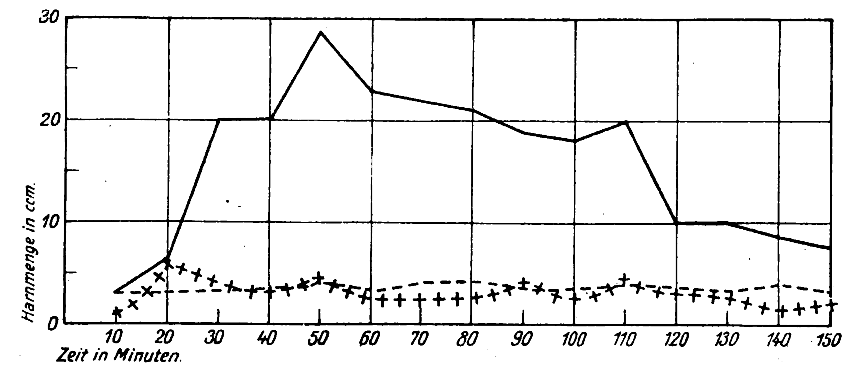
Kurve 2. —— Normaler Hund; 400 ccm Wasser per os; bei ↓[1] 0,9 ccm Pituglandol subkutan. - - - Eck-Hund; 350 ccm Wasser per os; bei ↓[2] 1 ccm Pituglandol subkutan. +++ Eck-Hund; 250 ccm Wasser per os; bei ↑[3] 0,5 ccm Pituglandol intravenös.

und der Fäces ist in diesen Fällen von der Norm nicht wesentlich verschieden (Rowntree). Die Hemmung der Diurese ist daher außerhalb des Magen-Darmtraktes zu suchen. Sie hält im Gegensatz zu der von früheren Autoren beobachteten, nur flüchtigen Steigerung der Harnausscheidung stundenlang an, und zwar erstreckt sie sich je nach der angewandten Pituitrindosis — z. B. von 0,05—0,5 ccm »Pituglandol« = 0'0001 g — 0'001 g Trockensubstanz pro 1 kg Tier — über 2—10 Stunden und noch darüber hinaus. Auch ein besonders gereinigtes, uns von Professor Vögtlin in Washington liebenswürdig überlassenes Hypophysenpräparat erwies sich in den gleichen Dosen (0'0001 g pro 1 kg Tier) gut wirksam. Es wäre naheliegend, anzunehmen, daß in ähnlicher Weise wie bei Adrenalin die von früheren Beobachtern festgestellte diuresefördernde Wirkung und die von uns gesehene diuresehemmende nur auf Unterschiede in der Dosengröße zurückzuführen wären; da wir indes auch bei den kleinsten Dosen immer nur eine hemmende Wirkung und niemals eine fördernde gesehen haben, sind wir vorläufig nicht geneigt, diese beiden gegensätzlichen Wirkungen als Eigenschaften eines und desselben Substrates anzusehen. Bei Wiederholung der Pituitrininjektion tritt niemals eine

Abschwächung der diuresehemmenden Wirkung ein, wie es bei der blutdrucksteigernden Wirkung des Hypophysenextraktes der Fall ist; auch zu einer Gewöhnung an das Mittel kommt es nicht — wir haben über ein Jahr Versuche am gleichen Hunde angestellt und nie die wirksame Dosis zu steigern brauchen.

Bemerkenswert ist, daß auch bei Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislauf mittels Eckfistel Hypophysenpräparate unverändert wirken; schon in früheren Untersuchungen wurde auf die Bedeutung der Leber für den Wasserhaushalt hingewiesen (Molitor und Pick, Pick und Wagner); der Umstand, daß Pituitrinpräparate trotz Leberausschaltung die Wasserausscheidung hemmen, stellt einen grundsätzlichen Unterschied gegenüber jenen Agentien dar, bei welchen eine Diuresehemmung durch Zirkulationsänderungen verursacht wird, wie z. B. mit Histamin, Cholin, Azetylcholin und verschiedenen Gewebsextrakten (siehe die nachfolgende Arbeit).

Es lag nun die Frage vor, ob dieses so wirksame diuresehemmende Prinzip sich nur im Hinterlappen der Hypophyse vorfinde oder auch im Vorderlappen enthalten sei. Diesbezügliche Versuche mit Vorderlappenextrakten (getrocknete Vorderlappen »Parke-Davis« und Antiglandol Roche) ergaben, wenn auch nicht quantitativ, so doch qualitativ, gleichsinnige Ergebnisse wie Hinterlappenextrakte (s. Kurve 3).



Kurve 3. —— Normaler Hund; 250 ccm Wasser per os. - - - Normaler Hund 250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Anteglandol subkutan. +++ Eck-Hund; 250 ccm Wasser per os, 0,1 g Vorderlappenextrakt »Parke-Davis« subkutan.

Hieraus müßte man folgern, daß das diuresehemmende Prinzip sich in der ganzen Hypophyse vorfindet, wenn man nicht den Einwand erheben will, daß es sich um Verunreinigung der Präparate mit Hinterlappensubstanz handle, die ja schon in kleinsten Mengen überaus wirksam ist. Genauere quantitative Versuche zur Entscheidung

dieser Frage haben ergeben, daß die Vorderlappenextrakte etwa zehnmal schwächer sind als jene des Hinterlappens, so daß es sich wahrscheinlich um Verunreinigungen der Präparate mit Hinterlappensubstanz handeln dürfte.

Das Verhalten der Hunde ist trotz der stundenlang andauernden Hemmung der Harnausscheidung durchaus normal, falls die eingegebene Wassermenge 300 ccm nicht überschreitet. Bei Zufuhr größerer Wassermengen sehen wir bei unvermindert weiterbestehender Oligurie mächtige Speichelsekretion, bisweilen Erbrechen; dieser vikariierenden Vorrichtungen muß sich der Organismus bedienen, um sich bei der mächtigen Diuresehemmung des überschüssigen Wassers zu entledigen. Der Versuch, durch Atropin die Speichelsekretion zu unterdrücken, führt zu einem schweren Krankheitsbilde, in welchem die Tiere große Hinfälligkeit, durch Lungenödem erzeugte schwerste Dyspnoe und Coma darbieten. Es ist von Interesse, daß es möglich ist, sie aus diesem schweren Zustande durch Entwässerung des Organismus innerhalb kürzester Zeit zur Norm zurückzuführen. Intravenöse, ja sogar perorale und rektale Beibringung von Harnstofflösungen (10—15 g bei einem 8 kg schweren Hunde) bringen binnen wenigen Minuten die gesperrte Diurese wieder in Gang und beheben damit das Krankheitsbild. Die Möglichkeit, gerade mit Harnstoff die Vergiftung zu unterbrechen, schließt es aus, daß dieser Zustand Folge einer Retention N-haltiger Abbauprodukte ist, wie sie der Urämie zugrunde liegt; viel eher dürfte das hier beobachtete Bild zu identifizieren sein mit dem von L. G. Rowntree[1]) als »Water-Intoxikation« eben beschriebenen.

II. Läßt sich die Diuresehemmung durch Nierengefäßwirkung erklären?

Über eine Reihe von Beziehungen der Hypophyse zu den Nierengefäßen sind wir genau unterrichtet. Aus den älteren Untersuchungen von Schafer und Magnus und Schafer und Herring, sowie aus einer ganzen Reihe von späteren geht hervor, daß unter dem Einfluß von Pituitrin regelmäßig das onkometrisch registrierte Nierenvolumen zunimmt, daher die Durchblutung der Niere reichlicher wird, was in Übereinstimmung ist mit der von diesen Autoren beobachteten Vermehrung der Harnabsonderung. Wir erinnern diesbezüglich auch an die neuestens zu dem gleichen Ergebnisse führenden Untersuchungen von Cushny und Lambie. Über die Ursache dieser Nierenschwellung

---

1) XI. Internat. Physiol.-Kongreß, Edinburgh 1923.

hat Richards[1]) mit seinen Mitarbeitern neuerdings wichtige Versuche angestellt, auf Grund deren die Forscher die Meinung vertreten, daß das Pituitrin ähnlich wie das Adrenalin die Vasa efferentia infolge ihrer verhältnismäßig größeren Enge früher verschließt als die Vasa afferentia und dadurch zur stärkeren Füllung der Glomeruluskapillaren und Anschwellung des Organs führt. Indes wissen wir aus eben denselben Untersuchungen Richards und seiner Mitarbeiter, wie schwierig es ist, aus dem Ergebnis des Onkometerversuches auf die höchst verwickelten Strömungsverhältnisse in den Nieren zu schließen. Schon Gottlieb und Magnus[2]) und Brodie[3]) fanden sehr häufig Inkongruenzen in den Beobachtungen des Onkometerversuches mit der Blutfülle der Niere und der abgesonderten Harnmenge, so daß Vergrößerung des Nierenvolumens ebenso häufig mit einem Versiegen, wie mit einem Steigen der Harnmenge einhergeht. In der Tat konnten wir uns in eigenen Versuchen überzeugen, daß die gleichen Dosen, welche am Hunde Hemmung der Harnflut herbeiführten, im akuten Versuche Vergrößerung des Nierenvolums ergaben. Diese Tatsache scheint uns dafür zu sprechen, daß in diesen Fällen das Anschwellen des Nierenvolumens durchaus nicht identisch ist mit einer lebhafteren Nierenarbeit, sondern rein passiv dadurch bedingt wird, daß die Nierengefäße infolge ihrer Sonderstellung das aus den benachbarten abdominellen Gebieten durch die mächtige Gefäßzusammenziehung nach Pituitrin verdrängte Blut in sich aufnehmen; scheinen doch die Nierengefäße durch Hypophysenextrakte weniger beeinflußt zu werden als die gegen dieses Agens hochempfindlichen Gefäße des übrigen Splanchnikusgebietes, eine Erscheinung, die an das ähnliche Verhalten der Nierengefäße gegen Purin- und Digitalisderivate erinnert. Mit dieser Anschauung, die sich auch mit der älteren von Schafer und seinen Mitarbeitern deckt, steht in Übereinstimmung, daß Knowlton und Silvermann[4]) nach Pituitrin keine Vermehrung des O-Verbrauches und der CO_2-Abgabe in der Niere fanden.

Weitere Versuche beziehen sich auf das Verhalten der Nierengefäße nach Durchströmung mit pituitrinhaltigen Flüssigkeiten, wie sie zuerst Houghton und Merill[5]) und Dale durchgeführt haben; sie ergaben eine mäßige Zusammenziehung der Nierengefäße, die aber

---

1) Kidney Function. The Harvey Lectures 1920—1921, Bd. 16, S. 163, Lippincott Company.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 223.

3) Harvey Lect. 1909/10, Bd. 5, S. 81 u. Proc. Roy. Soc. 1913/14, Bd. 87, S. 571.

4) Americ. Journ. of Phys. 1918, Bd. 47, S. 1.

5) Journ. of Americ. Med. Assoc. 1908, Bd. 51, S. 1849.

rasch vorüberging; eine zweite, in gleicher Weise ausgeführte Injektion blieb ohne Erfolge. Pals[1]) Untersuchungen an Ringen der isolierten Nierenarterien hatten sogar das merkwürdige Ergebnis, daß Pituitrin an dem proximalen Teil der Nierenarterie eine Konstriktion, an dem distalen aber eine Dilatation erzeugte. Von größerer Bedeutung aber als jene unter wenig physiologischen Bedingungen ausgeführten Untersuchungen sind jene von Richards und Schmidt[2]), in denen an der lebenden Froschniere in situ die Zirkulationsverhältnisse der Glomeruli beobachtet wurden; hier ließ sich erweisen, daß unter dem Einfluß von Pituitrin die Glomerulusströmung aufgehoben wird, so daß im Gesichtsfelde unmittelbar nach der Injektion die »aktiven« Glomeruli verschwinden und zum größten Teil in »inaktive« übergehen; bald nachher aber zeigt ein größerer Teil — ungefähr ein Drittel — der »inaktiv« gewordenen wieder lebhafte aktive Strömung. So bemerkenswert auch alle diese Feststellungen sind, geht aus ihnen doch neuerdings der flüchtige Charakter der Pituitrinwirkung hervor und so bieten uns auch diese Tatsachen keinen genügend sicheren Anhaltspunkt dafür, daß die stundenlang dauernde Diuresehemmung, die wir nach der Pituitrininjektion in unseren Versuchen sehen, auf die Beeinflussung der Nierengefäße zurückzuführen wäre. Schon der Umstand, daß trotz einer 5—10 Stunden anhaltenden Störung der Harnabsonderung weder Albuminurie noch eine sonstige nachweisbare Nierenschädigung eintritt, weist darauf hin, daß es sich nicht um eine Absperrung des Blutzuflusses zu den sonst äußerst empfindlichen Gewebselementen — seien es Glomeruli oder Tubulusepithel — handeln könne. Überdies fand schon F. Brunn[3]) bei Durchströmung isolierter Froschnieren von der Aorta aus mit Pituitrinlösungen eine Verengerung der Gefäße des Glomerulargebietes, wiewohl nach ihm und Oehme Pituitrin auf die Harnsekretion des Frosches überhaupt keinen hemmenden Einfluß ausübt; auch hieraus ginge die Unabhängigkeit der Diuresehemmung von einer Verengerung der Nierengefäße hervor.

III. Über den Einfluß von gefäßerweiternden Mitteln auf die Diuresehemmung nach Hypophysenextrakt.

Wenn es auch nach dem früher Gesagten nicht sehr wahrscheinlich war, daß die ausschlaggebende Ursache der Diuresehemmung in einer Beeinflussung der Nierengefäße läge, so mußte dennoch untersucht werden, ob Mittel, welche erfahrungsgemäß einer Verengerung

1) Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 3.
2) Americ. Journ. of Physiol. 1922, Bd. 59.
3) Zeitchr. f. d. ges. experim. Medizin 1921, Bd. 25, S. 170.

— sei es der Nieren-, sei es der übrigen Gefäße — entgegenwirken, eine Aufhebung der Harnsperre herbeiführen könnten.

Bekanntlich tritt kurz nach Durchschneidung der Nierennerven eine vorübergehende Erweiterung der Nierengefäße ein. Wenn auch die Versuche, die Harnsekretion auf diesem Wege entscheidend zu beeinflussen, bisher nicht allzu erfolgreich waren, so lag doch die Möglichkeit vor, auf diese Weise der Pituitrinhemmung entgegenzuwirken, falls sie durch einen Krampf der Nierengefäße hervorgerufen würde. Schon die Versuche von Oehme an Kaninchen mit entnervter Niere haben keinerlei Änderung der Pituitrinwirkung gegenüber Normaltieren erwiesen, und Rowntree und seine Mitarbeiter konnten ebensowenig eine Beeinflussung der Diuresehemmung nach Nierennerven-(splanchnic-nervs to kidney)Durchschneidung bei Hunden feststellen. Zweckmäßiger als die Durchschneidung sympathischer Nerven schien uns jedoch die Lähmung ihrer Nervenendigungen durch Ergotoxin nach dem Vorgange von Dale[1]). Ein diesbezüglicher Versuch (siehe Protokoll), in dem gleichzeitig mit der subkutanen Injektion von Pituitrin Ergotamin intravenös in großer Menge gegeben wurde, zeigt eine vollständige Hemmung der Diurese, die sich in nichts von der gewöhnlichen unterscheidet.

Versuch 1.

Blasenfistelhund, 7,5 kg schwer, erhält $4^h\ 20'$ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde; 5 Minuten später 1,5 ccm Ergotamin intravenös und 0,5 ccm Hypophen »Gehe« subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
$4^h\ 20'$	— 6	250 ccm Wasser per os. $4^h\ 25'$ 1,5 ccm Ergotamin intravenös und 0,5 ccm Hypophen subkutan.
$4^h\ 30'$	— 8	—
$4^h\ 40'$	— 2	—
$4^h\ 50'$	— 0,5	—
$5^h\ 00'$	— 1	—
$5^h\ 10'$	— 2,5	—
$5^h\ 20'$	— 3	—
$5^h\ 30'$	— 3	—
$5^h\ 40'$	— 3	—
$5^h\ 50'$	— 3	—
$6^h\ 00'$	— 5	—

1) Zu diesen Versuchen benützten wir das dem Ergotoxin gleichwertige Ergotamin (Gynergen »Sandoz«), für dessen Überlassung wir auch an dieser Stelle der Firma unseren besten Dank sagen.

Kontroll-Versuch 2.

Blasenfistelhund, 7,5 kg schwer, erhält 11^h^ 05′ 250 ccm Wasser per os und 0,5 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Zeit	Harnmenge in ccm
11^h 05′	— 1	12^h 05′	— 3
11^h 15′	— 4	12^h 15′	— 4
11^h 25′	— 3	12^h 25′	— 3
11^h 35′	— 3	12^h 35′	— 2
11^h 45′	— 3	12^h 45′	— 2
11^h 55′	— 4		

Indes ist die Beweiskraft derartiger Versuche in bezug auf die Beteiligung der Nierengefäße an der Pituitrinhemmung insofern zweifelhaft, als es im höchsten Maße wahrscheinlich ist, daß in der Niere selbst autonome nervöse Zentren die Gefäßregulierung auch nach dem Ausfall extrarenaler, zentraler Impulse übernehmen können. Diesbezüglich verweisen wir auf die Untersuchungen Richards und seiner Mitarbeiter über die Regulierung des Glomerulardruckes und die Glomeruluszirkulation, aus denen hervorzugehen scheint, daß die Glomeruluskapillaren in gleicher Weise autonom innerviert sind wie — nach den Untersuchungen Kroghs[1]) — die Kapillaren des Körperkreislaufes; das Pituitrin ist nach den gleichen Untersuchungen das einzige Mittel, welches diese zu sperren vermag. Um zu entscheiden, ob eine derartige Gefäßsperre Ursache der Diuresehemmung nach Pituitrin wäre, untersuchten wir daher die Wirkung allgemein gefäßerweiternder und gefäßlähmender Mittel auf diesen Zustand; im Wasserversuch, dessen Ablauf sowohl in der Norm wie unter Pituitrinwirkung uns genau bekannt war, hatten wir ein empfindliches Reagens auf die Wirkung dieser Agenzien.

Das Resultat all dieser vielfach wiederholten Versuche ist, daß es in keinem Falle gelang, die Pituitrinwirkung damit auch nur für kurze Zeit aufzuheben. Wenn auch die gefäßerweiternden Mittel der Amylnitritgruppe möglicherweise dadurch unwirksam blieben, daß die Pituitrinpräparate einen von ihnen noch mehr peripheren Angriffspunkt, nämlich auf die glatte Muskulatur selbst, haben, so kann dies doch beim Papaverin nicht zutreffen, dessen Wirkung ja im wesentlichen auf einer Lähmung der glatten Muskulatur beruht. Zeigten

1) Journ. of physiol. 1919, Bd. 52, S. 457; Proc. physiol. Soc. Jan. 1921/1922 (Krogh and Harrop) und Compt. rend. d. séances d. l. Soc. biolog. 1922, Bd. 87, S. 461 (Krogh et Rehberg).

1. Wirkung von Amylnitrit.

Versuch 3.

Hund, 6 kg schwer, erhält um 5^h 40′ 300 ccm Wasser per os und 1 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
5^h 40′	— 5	300 ccm Wasser per os, 1 ccm Pituglandol subkutan.
5^h 50′	— 4,5	—
6^h 00′	— 9	—
6^h 10′	— 8	—
6^h 20′	— 9	6^h 20′—6^h 30′ Vorhalten eines mit Amylnitrit getränkten Wattebausches vor die Nase.
6^h 30′	— 8,5	
6^h 40′	— 8	—
6^h 50′	— 7	—
7^h 00′	— 7	—
7^h 10′	— 7	7^h 10′—7^h 20′ Vorhalten eines mit fünf Tropfen Amylnitrit getränkten Wattebausches vor die Nase.
7^h 20′	— 7	
7^h 30′	— 7	—
7^h 40′	— 7	—

2. Wirkung von Natriumnitrit.

Versuch 4.

Hund, 9,5 kg schwer, erhält 11^h 20′ 300 ccm Wasser per os und 0,5 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
11^h 20′	— 1,5	300 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol subkutan.
11^h 30′	— 1,0	—
11^h 40′	— 1,0	—
11^h 50′	— 2,0	—
12^h 00′	— 1,5	—
12^h 10′	— 2,0	—
12^h 20′	— 1,0	—
		12^h 25′ 0,04 g Natr. nitros. intravenös.
12^h 30′	— 2,0	—
12^h 40′	— 0,5	—
12^h 50′	— 1,0	—
1^h 00′	— 1,0	—
1^h 10′	— 1,5	—
1^h 20′	— 2,5	—

3. Wirkung von Nitroglyzerin und Phlorhizin.

Versuch 5.

Hund erhält 5^h 10′ 300 ccm Wasser mittels Schlundsonde und 0,5 ccm Pituglandol intravenös.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
5^h 10′	— 7	300 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol intravenös.
5^h 20′	— 9	—
5^h 30′	— 3	—
5^h 40′	— 4	—
5^h 50′	— 4,5	—
6^h 00′	— 7,5	—
6^h 10′	— 5,0	—
6^h 20′	— 5,0	—
		6^h 25′ 0,5 g Phlorhizin in 10 ccm 5%iger Sodalösung subkutan.
6^h 30′	— 12,0	—
6^h 40′	— 9,0	—
6^h 50′	— 5,0	—
7^h 00′	— 4,0	—
7^h 10′	— 4,0	—
7^h 20′	— 4,0	—
7^h 30′	— 5,0	—
7^h 40′	— 5,0	—
7^h 50′	— 5,0	—
8^h 00′	— 5,0	—
		8^h 05′ 0,002 g Nitroglyzerin auf Zucker per os.
8^h 10′	— 5,5	—
8^h 20′	— 5,0	—
8^h 30′	— 5,0	—

4. Wirkung von Papaverin.

Versuch 6.

Hund erhält 4^h 45′ 250 ccm Wasser per os.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
4^h 45′	— 8	250 ccm Wasser per os.
4^h 55′	— 9	—
5^h 05′	— 18	—
5^h 15′	— 22	5^h 15′ 0,4 ccm Pituglandol intravenös.
5^h 25′	— 7,5	—
5^h 35′	— 8	—
		5^h 40′ 0,04 g Papaverin intravenös.
5^h 45′	— 4	—
5^h 55′	— 2,5	—
6^h 05′	— 2	—
6^h 15′	— 2,5	—
6^h 25′	— 3	—
6^h 35′	— 3	—
6^h 45′	— 4	—
6^h 55′	— 5	—

sich also allgemein gefäßerweiternde Mittel ohne Einfluß auf die Pituitrinhemmung, so war noch zu versuchen, ob jene Stoffe, die selektiv die Nierengefäße zu erweitern vermögen — also in erster Linie nach O. Löwis Untersuchungen die Purinderivate — sie aufzuheben oder abzuschwächen imstande wären. Versucht wurden Coffein natr. benz., Theobromin natr. sal. und Thoecin natr. acet.

1. Wirkung von Coffein.

Versuch 7.

Hund erhält 11h 05′ 250 ccm Wasser mit 0,2 g Coff. natr. benz. mittels Schlundsonde und 0,2 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
11h 05′	— 5	250 ccm Wasser mit 0,2 g Coff. natr. benz. per os, 0,2 ccm Pituglandol subkutan.
11h 15′	— 5	—
		11h 20′ 0,2 g Coff. natr. benz. intravenös.
11h 25′	— 5	—
11h 35′	— 2	—
11h 45′	— 5	—
11h 55′	— 3	—
12h 05′	— 2	—
12h 15′	— 3	—
12h 25′	— 2,5	—
12h 35′	— 3	—
12h 45′	— 3	—
12h 55′	— 3	—

2. Wirkung von Theobromin.

Versuch 8.

Hund erhält 5h 05′ 250 ccm Wasser per os und 0,5 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
5h 05′	— 1	250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol subkutan.
5h 15′	— 1	—
5h 25′	— 6	—
5h 35′	— 3,5	—
5h 45′	— 3	—
5h 55′	— 3,5	—
6h 05′	— 3	—
6h 15′	— 3	—
6h 25′	— 3	—
6h 35′	— 3,5	—
		6h 40′ 0,2 g Theobr. natr. sal. intravenös.
6h 45′	— 3	—
6h 55′	— 4	—
7h 05′	— 3	—
7h 15′	— 2,5	—
7h 25′	— 2,0	—
7h 35′	— 3	—

3. Wirkung von Theocin.

Versuch 9.

Hund erhält $11^h\ 35'$ 250 ccm Wasser per os und 0,5 ccm Hypophen »Gehe« subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
$11^h\ 35'$	— 4	250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Hypophen »Gehe« subkutan.
$11^h\ 45'$	— 4	—
$11^h\ 55'$	— 6	—
		$12^h\ 00'$ 0,5 g Theocin natr. acet. intravenös.
$12^h\ 05'$	— 5	—
$12^h\ 15'$	— 10	—
$12^h\ 25'$	— 11	—
$12^h\ 35'$	— 10	—
$12^h\ 45'$	— 8	—
$12^h\ 55'$	— 10	—
$1^h\ 05'$	— 8	—
$1^h\ 15'$	— 7	—
$1^h\ 25'$	— 8	—
$1^h\ 35'$	— 7	—

Es zeigte sich also, daß auch solche Mittel, welche zweifellos die Nierenzirkulation im Sinne einer Gefäßerweiterung und Strombeschleunigung beeinflussen, ohne Einfluß auf die durch Pituitrin verursachte Hemmung der Harnausscheidung sind; einzig beim Theocin sahen wir in wenigen Fällen, wie z. B. in dem oben mitgeteilten, die Andeutung einer Abschwächung der Pituitrinwirkung. Des weiteren erwiesen sich auch reichliche Gaben von Atropin. sulf. sowohl allein, als mit den in den vorstehenden Versuchen benützten Mitteln kombiniert, völlig ohne Einfluß auf die durch Hypophysenextrakte verursachte Harnsperre. Schließlich sei erwähnt, daß gewisse harnfähige Stoffe, wie Farbstoffe (z. B. Naphtolgrün) trotz bestehender Diuresehemmung ebenso rasch ausgeschieden wurden wie in der Norm.

Faßt man alle hier angeführten Tatsachen zusammen, so gelangt man zu dem Schlusse, daß eine Gefäßzusammenziehung in den Nieren oder im übrigen Körperkreislauf nicht die alleinige Ursache der Pituitrinhemmung sein kann. Offen lassen möchten wir nur, ob nicht die nach Pituitrin einsetzende, ursächlich noch ungeklärte Verkleinerung der die Aorta durchströmenden Blutmenge (Tigerstedt und Airila[1])) an der Diuresehemmung vorübergehend Anteil hat[2]).

1) Skand. Arch. f. Phys. 1914, Bd. 30, S. 302.

2) Siehe auch Mautner und Pick, Dieses Archiv 1923, Bd. 97, S. 306 und Mautner, Wiener Archiv f. innere Mediz. 1923, Bd. 7, S. 274.

IV. Blasenkrampf ist nicht die Ursache der Diuresehemmung nach Pituitrin.

Bekanntlich besitzt das Pituitrin neben seiner Uteruswirkung eine mächtige krampferregende Wirkung auf Blasenmuskulatur und Ureter; daher war zu prüfen, ob die nach Injektion dieses Mittels eintretende Störung der Harnabsonderung nicht durch ein mechanisches Abflußhindernis im Bereiche der abführenden Harnwege — Ureter- oder Blasenkrampf — hätte erklärt werden können. Als Indikator hierfür wählten wir die Änderungen des intravesikalen Druckes, den wir in der Weise bestimmten, daß der Abflußhahn der Blasenkanüle bei den Fistelhunden mit einem Hg-Manometer verbunden wurde, nachdem zuvor die Blase mit einer körperwarmen Lösung 3%iger Borsäure gefüllt worden war. Unmittelbar nach der Pituitrininjektion stieg das Manometer um 2—3 ccm Hg an und verblieb beiläufig 10 Minuten auf dieser Höhe; in den folgenden 5—10 Minuten war dann wieder der Ausgangszustand erreicht, trotz der weiteren Vermehrung des Blaseninhaltes durch den nachfließenden Harn. Hieraus ist zu ersehen, daß der durch Pituitrin erzeugte Blasenkrampf auch hier wieder nur vorübergehend ist und keineswegs die Ursache für die viel länger dauernde Diuresehemmung abgeben kann.

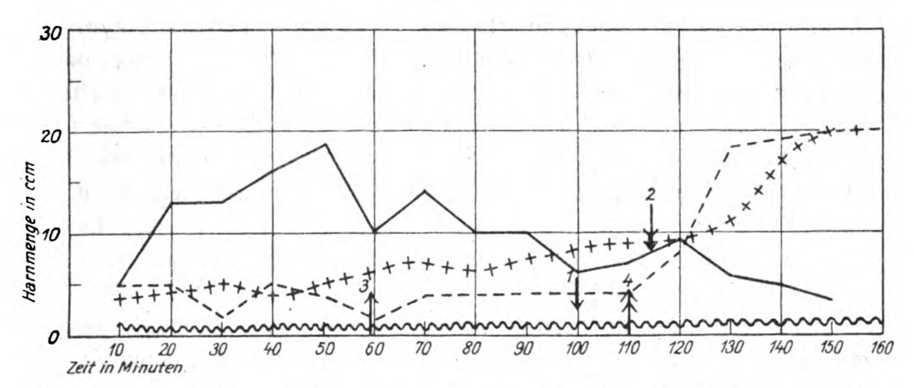
V. Kann die Diuresehemmung nach Pituitrin durch andere Pharmaka aufgehoben werden?

Klinische Erfahrungen nach Anwendung von Pituitrinpräparaten bei Diabetes insipidus haben gelehrt, daß die therapeutische Wirkung des Pituitrins durchbrochen werden kann nach Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen oder hypertonischer Salzlösungen (Oehme[1]), Veil[2]), Rowntree, Modrakowski und Halter[3]), Brunn[4])). Daher lag es nahe, zu untersuchen, ob nicht im wesentlichen osmotisch wirkende Substanzen — im Gegensatz zu den vorhergenannten, hauptsächlich die Gefäßweite beeinflussenden — die gestörte Diurese wieder in Gang bringen könnten. Wir stellten derartige Versuche mit hypertonischen Salzlösungen, Traubenzucker, Harnstoff und Chlorcalcium an. Diese Stoffe wurden den unter Pituitrinwirkung stehenden Tieren teils intravenös, teils per os verabfolgt. Es zeigte sich, daß Harnstoff, Traubenzucker und Kochsalz die Diurese wieder in Gang brachten, während sich Chlorcalcium als unwirksam erwies; von den genannten

1) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127.
2) Ebenda 1916, Bd. 119, S. 378 und Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 91.
3) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1919, Bd. 20, Heft 3.
4) Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 39.

Stoffen war Harnstoff der wirksamste; 5—10 g hiervon in wenig Wasser gelöst und einem 7 kg schweren Hunde per os eingeführt, genügten, um eine durch Injektion von 0,5 ccm Pituglandol Roche erzeugte Diuresehemmung nach 15—20 Minuten zu durchbrechen.

Es sei hier besonders hervorgehoben, daß es uns niemals gelang, die durch Pituitrin gehemmte Diurese durch reichliche Zufuhr von Wasser allein (Wasserstoß) zu durchbrechen, wie dies aus der Kurve Nr. 4 ersichtlich ist. Der Widerspruch, der hier mit einem ähnlichen



Kurve 4. —— 250 ccm Wasser per os, in dem 10 g Ü̇ gelöst sind; gleichzeitig 0,5 ccm Pituglandol subkutan. - - - 250 ccm Wasser mit 0,2 g Coff. natr. benz. per os, gleichzeitig 0,2 ccm Pituglandol subkutan; bei ↓ 0,2 g Coff. natr. benz. intravenös; bei ↓ 11 g Ü̇ per os. +++ 250 ccm Wasser per os, gleichzeitig 0,3 ccm Pituglandol subkutan; bei ↓ 1,5 g Traubenzucker in 7,5 g Wasser intravenös. ∼∼∼ 250 ccm Wasser per os, gleichzeitig 0,9 ccm Pituglandol subkutan; bei ↑ und ↑ je 200 ccm Wasser per os.

Versuche (Rowntree) besteht, läßt sich wohl damit erklären, daß die Intensität der Sperre von der angewendeten Pituitrinmenge einerseits und von der seit der Injektion verstrichenen Zeit andererseits abhängt. Gerade durch die Unmöglichkeit, mit wiederholter Wasserzufuhr die Diuresehemmung zu durchbrechen, kommt es ja zu dem eingangs erwähnten Bilde der schweren Wasservergiftung, die durch Harnstoffdarreichung in kürzester Zeit beseitigt werden kann. In einer früheren Mitteilung[1] konnte von uns gezeigt werden, daß die diuretische Wirkung von Harnstoff im wesentlichen darauf beruht, daß er den extrarenalen Geweben Wasser entzieht; damit steht auch in Übereinstimmung, daß die Harnstoffdiurese, wie Cushny und Lambie fanden, nicht notwendigerweise mit einer Vermehrung

1) Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17.

des renalen Blutzuflusses einhergeht. Die Ursache des Wiedereinsetzens der Harnausscheidung nach Harnstoffgabe kann somit nicht in einer Beeinflussung der Nierenzirkulation liegen, sondern muß im Gewebe gesucht werden. In analoger Weise dürfte auch die Wirkung der hypertonischen Salzlösungen und des Traubenzuckers zustande kommen.

VI. Die Wirkung der Hypophysenextrakte bei Kantharidin- und Urannephritis.

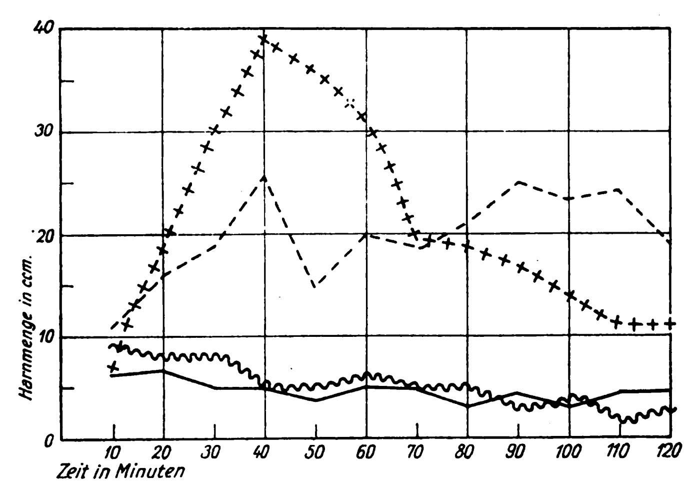
Es war von Interesse, zu erfahren, ob auch andersartige Polyurien als jene bei Diabetes insipidus oder durch Salze, Traubenzucker oder Harnstoff erzeugten durch Pituitrin beeinflußt werden könnten; vor allem lag uns daran festzustellen, ob eine Harnflut, welche scheinbar nur durch Schädigung der Nierenelemente hervorgerufen wird, wie bei Kantharidin- und Uranvergiftung und — allerdings vorübergehend — nach Phlorhizindarreichung durch Pituitrin beseitigt werden kann. Gleichzeitig war zu untersuchen, ob die Pituitrinwirkung an eine intakte Niere gebunden ist.

Die Versuche mit Phlorhizin ergaben die Unmöglichkeit, selbst mit großen Gaben dieses Mittels (0,5 g) die Pituitrinhemmung zu durchbrechen.

Weiter wurden Blasenfistelhunde einerseits mit Kantharidin, andererseits mit Uran vergiftet und so in dem einen Falle eine glomeruläre, im anderen eine tubuläre Nephritis erzeugt. Bei beiden Tieren kam es zu einer anfänglichen Polyurie, die besonders beim Kantharidinhunde sehr deutlich ausgesprochen war (5—6 l Harn täglich). Während die Uranvergiftung zum Tode des Hundes in neun Tagen führte, gelang es, durch Aussetzen der Kantharidindarreichung die bereits bestehende, schwere Glomerulonephritis, die sich in Albuminurie, Hämaturie und Zylindrurie äußerte und auch funktionell in der verminderten Ausscheidung von Natriumthiosulfat nach Niyri[1]) sich kundgab, zur Ausheilung zu bringen; so konnte am gleichen Tiere die Pituitrinwirkung vor und nach der Nierenschädigung mit der während der krankhaften Kantharidinpolyurie verglichen werden. Dabei zeigte sich, wie aus nachfolgender Kurve Nr. 5 hervorgeht, daß sowohl beim Uran- wie beim Cantharidintier die Diurese im polyurischen Stadium nicht durch Hypophysenpräparate gehemmt werden konnte; erst als nach Aussetzen des Kantharidins normale Verhältnisse eingetreten waren, erwies sich das Pituitrin ebenso wirksam wie vor der Nierenschädigung. Die Wirkung der Hypophysen-

1) Die Thiosulfatprobe. Wien, Deuticke, 1923.

präparate scheint zur Voraussetzung also normal funktionierende Nieren zu haben; aus unseren Versuchen können wir mit Sicherheit folgern,



Kurve 5. —— Hund Rolf, 15. V., vor Kantharidinvergiftung; 250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol subkutan. - - - Hund Rolf, 22. V., 6 Tage Kantharidin; 250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol subkutan. +++ Hund Rolf, 7 Tage Kantharidin; 250 ccm Wasser per os, 0,5 ccm Pituglandol subkutan. ∿∿∿ Hund Rolf, 5. VI., seit 23. V. kein Kantharidin mehr; 250 ccm Wasser, 0,5 ccm Pituglandol subkutan.

daß eine Schädigung zumindest des glomerulären Apparates, wie sie durch Kantharidinvergiftung erzeugt, oder der Tubulusepithelien, wie sie anatomisch nachweisbar von den Uransalzen hervorgebracht wird, die diuresehemmende Wirkung des Pituitrins nicht in Erscheinung treten läßt. Es wäre naheliegend, aus diesen Versuchen auf einen renalen Angriffspunkt des Pituitrins zu schließen; bedenkt man jedoch, daß durch die gesetzten Nierenschädigungen der Filtrations- und Rückresorptionsapparat der Niere auf das schwerste geschädigt ist und dadurch auf Kosten des in den Gewebs- und Blutkolloiden gebundenen Quellungswassers ein ständiger, die Norm weit überschreitender Wasserverlust stattfindet, so wird man erkennen, daß die Hypophysenpräparate kaum imstande sein können, diesen aus dem Gewebe heraus gerichteten Gegenstrom durch erhöhte Quellbarkeit der Gewebe zu überwinden. Dazu kommt noch, daß sowohl Uran wie Kantharidin auch extrarenal den Wassergehalt der Gewebe beeinflussen, indem sie Schädigungen der Gefäßdurchgängigkeit (Leo Pollak[1]))

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97, S. 352.

und von der Nierenschädigung unabhängige Hydropsien herbeiführen (Fleckseder[1])).

In gleicher Weise wie bei diesen Vergiftungen ist übrigens das Pituitrin auch unwirksam bei jenen Polyurien, die durch primäre Salzkonzentrationsstörungen der Niere bedingt sind, Fälle, wie sie klinisch von E. Meyer und Meyer-Bisch[2]), Veil[3]) und H. Freund[4]) beobachtet worden sind.

Wenn schon unter normalen Verhältnissen osmotisch wirksame Stoffe, wie NaCl, Traubenzucker, Harnstoff, imstande sind, die Pituitrinhemmung aufzuheben, darf es uns nicht wundern, daß krankhafte osmotische Störungen, die im Organismus durch Gifte oder durch andere pathologische Ursachen bedingt sind, die in den Geweben einsetzende Pituitrinwirkung vereiteln können; andererseits sehen wir, daß Gifte wie das Phlorhizin, welche osmotische Störungen geringeren Grades, wenn auch sogar in der Niere selbst[5]), erzeugen, die Pituitrinhemmung nicht verhindern können.

Im Zusammenhang mit den angeführten Tatsachen ist es von Interesse, daß auch langdauernde Behandlung von Hunden und Kaninchen mit Pituitrin nicht imstande ist[6]), die Giftwirkung von Kantharidin oder Uran auf die Nieren zu beeinflussen; die Nierenerkrankung verläuft genau so wie am Kontrolltier. Es verhält sich daher Pituitrin, selbst in großen Dosen dargereicht, diesbezüglich anders wie das Adrenalin, über welches Angaben von Hess und Wiesel[7]) vorliegen, daß es die Urannephritis günstig beeinflußt.

VII. Die Änderung der Blutzusammensetzung nach Pituitrin und deren Zusammenhang mit der Diuresehemmung.

Die Tatsache, daß nur so kräftig osmotisch wirkende Körper, wie Harnstoff, hypertonische Salzlösungen, Traubenzucker, die Pituitrinhemmung überwinden können, gibt der Ansicht eine Stütze, daß die Pituitrinhemmung nicht in die Nieren, sondern ins Gewebe verlegt werden muß. Es hätten danach die Hypophysenextrakte die

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 56, S. 54.

2) Zeitschr. f. klin. Mediz. 1923, Bd. 96, S. 469.

3) a. a. O.

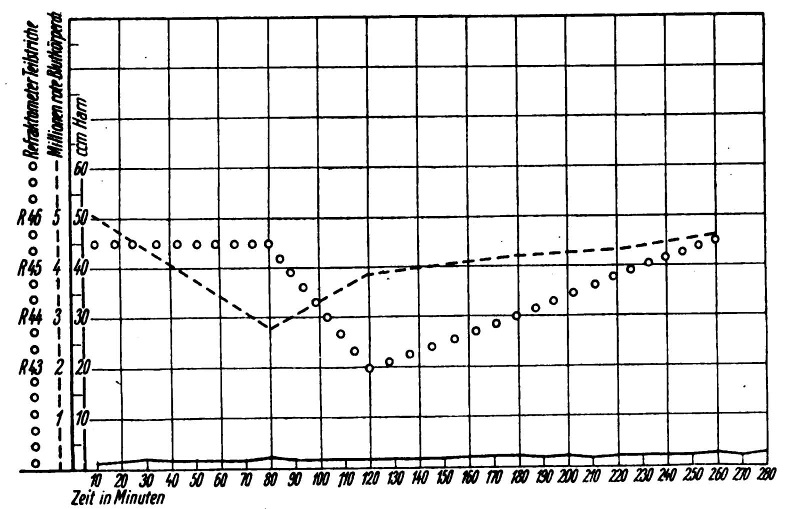
4) Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 1780.

5) Siehe A. R. Cushny, The secretion of the urine, London 1917, S. 195.

6) Gelegentlich dieser Versuche beobachteten wir bei dauernder Darreichung von Pituitrin (3 mal täglich Injektion von 1 ccm Pituglandol »Roche« durch 14 Tage) an Kaninchen Nekrosen und Gangrän der Zehen infolge der gestörten Blutzirkulation.

7) Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 26 und Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1915, Bd. 17, S. 74.

Eigenschaft, die Aufnahms- und Bindungsfähigkeit der Gewebs- und Blutkolloide für Wasser zu erhöhen. Diese Erklärung würde sich decken mit den experimentellen Ergebnissen, welche Pohle[1]) an hypophysenexstirpierten Fröschen und Brunn[2]) an normalen und nierenexstirpierten Fröschen beobachtet hat. Zu denselben Schlüssen führen auch die klinischen Beobachtungen in Fällen von Diabetes insipidus, bei denen sich vor allem nach den Untersuchungen von Meyer und Meyer-Bisch[3]), Oehme[4]) und Veil[5]) die ausschlaggebende Rolle der extrarenalen Störungen des Wasserhaushaltes erwiesen hat. Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß die von zahlreichen Autoren sowohl bei klinischen Beobachtungen als auch in Tierversuchen auf der Höhe der Pituitrinwirkung festgestellte Hydrämie vielfach als Beweis für die renale Herkunft der Wasserretention angesehen wurde; bei Durchsicht der Literatur aber zeigt sich, daß diese Erscheinung durchaus nicht so regelmäßig einsetzt, und daß sogar Beobachtungen über Hydrämie bei fehlender Pituitrinhemmung vorliegen (vgl. Modrakowski und Halter a. a. O.). Es war also nötig, in unseren Versuchen auch hierauf zu achten, und



Kurve 5a (zu Versuch 10). — bedeutet Diurese. ooo bedeutet Refraktometerteilstriche. --- bedeutet Millionen Erythrocyten.

1) Pflüg. Arch. 1920, Bd. 182.

2) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, Hft. 3/4, S. 170.

3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 137, S. 225 und Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Bd. 96, Hft. 4/6, S. 469.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 301.

5) Bioch. Zeitschr. Bd. 91, S. 317.

wir haben daher sowohl durch Blutkörperchenzählungen, wie mittels Refraktometrie und Viskosimetrie uns über den Ablauf der Hydrämie während der Diuresehemmung zu orientieren versucht. Aus den nachstehend angeführten Versuchsprotokollen (s. auch Kurve Nr. 5a) geht hervor, daß die Hydrämie, die bei unvorbehandelten Hunden nach Wassergabe einsetzt, sich nicht wesentlich unterscheidet von der bei

Versuch 10.

Blasenfistelhund erhält 16h 45′ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde und gleichzeitig 0,7 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
16h 40′	—	Rote Blutkörperchen: 5,1 Millionen.
16h 45′	—	250 ccm Wasser per os, 0,7 ccm Pituglandol subkutan.
16h 55′	1	—
17h 05′	1,5	—
17h 15′	2,0	—
17h 25′	1,5	Rote Blutkörperchen: 4,2 Millionen.
17h 35′	1,5	—
17h 45′	1,5	—
17h 55′	1,5	—
18h 00′	—	250 ccm Wasser per os.
18h 05′	2	Rote Blutkörperchen: 2,8 Millionen.
18h 15′	1,5	—
18h 25′	1,5	—
18h 35′	1,5	—
18h 40′	—	Rote Blutkörperchen: 3,7 Millionen.
18h 45′	1,5	—
18h 55′	1,5	—
19h 05′	1,5	—
19h 15′	1,5	—
19h 25′	2	—
19h 35′	2	—
19h 40′	3	Rote Blutkörperchen: 4,2 Millionen.
19h 45′	2	—
19h 55′	1,5	—
20h 05′	2	—
20h 15′	1,5	Rote Blutkörperchen: 4,3 Millionen.
20h 25′	2	—
20h 35′	2	—
20h 45′	2	—
20h 50′	—	Rote Blutkörperchen: 4,6 Millionen.
20h 55′	2	—
21h 05′	3	—
21h 15′	2,5	—
21h 25′	3	—
21h 35′	2	—

Versuch 11.

Eckhund erhält 9^h 55′ 350 ccm Wasser mittels Schlundsonde und 0,7 ccm Pituglandol subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
9^h 30′	—	Rote Blutkörperchen: 7,8 Millionen.
9^h 55′	—	350 ccm Wasser per os, 0,7 ccm Pituglandol subkutan.
10^h 05′	3	—
10^h 15′	1,5	—
10^h 25′	1,5	—
10^h 35′	1,5	—
10^h 45′	1,5	—
10^h 55′	2	—
11^h 05′	2	Rote Blutkörperchen: 6,1 Millionen.
11^h 15′	1,5	—
11^h 25′	1,5	—
11^h 35′	2	Rote Blutkörperchen: 6 Millionen.
11^h 45′	5	—
11^h 55′	4	—
12^h 05′	2,5	—
12^h 15′	3	—
12^h 25′	2	—
12^h 35′	4,5	—
12^h 45′	3,5	Rote Blutkörperchen: 5,9 Millionen.
12^h 55′	3	—
13^h 05′	3	—
13^h 15′	3,5	Rote Blutkörperchen: 5,7 Millionen.
13^h 25′	7	—
13^h 35′	8	—
13^h 45′	8	—
13^h 55′	11	—
		Von 13^h 55′ bis 18^h 00′ im Stoffwechselkäfig; Harnmenge während dieser Zeit 144 ccm.
18^h 00′	—	Rote Blutkörperchen: 6,3 Millionen.
18^h 10′	5	—
18^h 20′	2,5	—
18^h 30′	3	—
18^h 40′	6	—
18^h 50′	7	—
19^h 00′	7	—
19^h 10′	8,5	Rote Blutkörperchen: 7,4 Millionen.

jenen, die mit Pituitrin behandelt wurden. Aber selbst wenn sich kleine Unterschiede in bezug auf Dauer und Intensität feststellen ließen, läßt sich zeigen, daß die Blutkonzentration schon wieder normale Verhältnisse erreicht hat, obwohl die Diuresehemmung unver-

ändert fortbesteht. Daher kann die Hydrämie nicht ohne weiteres als Beweis für den renalen Ursprung der Wasserretention angesehen werden, da die letztere die erstere wesentlich überdauert, sondern es kann als ebenso wahrscheinlich gelten, daß die Gewebe, die bis dahin unfähig waren, die großen Flüßigkeitsmengen zu binden, unter dem Einfluß von Pituitrin allmählich diese Fähigkeit gewonnen haben Bildlich gesprochen würde durch das Pituitrin nicht etwa der Nierenpegel für das hydrämische Blut erhöht, sondern es würde der Gewebspegel erniedrigt und auf diese Weise der Abfluß in die Gewebe geleitet werden.

Zusammenfassung.

Während die bisher mitgeteilten Versuche zur Prüfung der Pituitrinwirkung an Tieren akut, mit kurzer Beobachtungszeit und unter unphysiologischen Bedingungen angestellt wurden, sind unsere im vorstehenden mitgeteilten Untersuchungen zum ersten Male unter möglichster Einhaltung physiologischer Bedingungen mit langer Beobachtungsdauer ausgeführt. Sie ergeben im Gegensatz zu den älteren Anschauungen einwandfrei eine hemmende Wirkung des Pituitrins auf die Harnausscheidung; falls ihm eine harntreibende Wirkung überhaupt zukommt, tritt sie hinter der hemmenden jedenfalls weit zurück. Neben der bekannten Uteruswirkung muß diese Beeinflussung des Wasserwechsels als die hervorstechendste Eigenschaft der Hypophysenpräparate angesehen werden, die in ihrer Bedeutung bei weitem noch die Blutdruckwirkung übertrifft. Vergleicht man die auf den Uterus wirksamen Dosen mit jenen, welche die Harnsekretion hemmen, so findet man in der Größenordnung kaum einen Unterschied, wohl aber darin, daß die Diuresehemmung weitaus länger anhält als die Krampfwirkung am Uterus, so daß in dieser Hinsicht die Hemmung der Harnabsonderung die intensivste der bisher bekannten pharmakologischen Wirkungen ist.

Mit Rücksicht auf diese Dauer der Wirksamkeit der Hypophysenpräparate erscheint die Meinung nicht ungerechtfertigt, daß der Hypophyse unter normalen Verhältnissen für die Regelung des gesamten Wasserhaushaltes ein maßgebender Einfluß zukommt. Ebenso wie man annimmt (Krogh und Rehberg[1])), daß normalerweise die Hypophyse ständig Stoffe ins Blut absondert, die in kleinsten Mengen den Tonus der Kapillaren aufrecht erhalten, wäre es auch möglich, daß sie den Turgor, den Quellungszustand der Gewebe, der von dem Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut, Lymphe und Geweben abhängt,

1) a. a. O.

regeln würde. Dafür sprechen auch die schon früher erwähnten Versuche von Pohle, welcher nach Hypophysenexstirpation an Fröschen ödematöse Schwellungen auftreten sah.

Das diuresehemmende Prinzip scheint nach unseren Versuchen hauptsächlich im Hinterlappen enthalten zu sein und würde sich dadurch prinzipiell von dem »pressorischen« und »oxytocischen« nicht unterscheiden. Auf Grund klinischer Versuche muß der Hypophyse ein maßgebender Einfluß auf das Wachstum lebender Gewebe zugeschrieben werden. Bedenkt man, daß jedes Wachstum von einer bedeutenden Wasserverschiebung begleitet sein muß (besteht die lebende Zelle doch aus mehr als 70% Wasser, ganz abgesehen von dem bei den oxydativen Vorgängen freiwerdenden), so wird man ohne weiteres der Regelung der Wasserverteilung als Vorbedingung für das Wachstum der Zellen große Bedeutung zubilligen. In der Tat weisen auch die neuesten Untersuchungen Rubners[1]) über das Wachstum und die Vermehrung von Hefezellen auf den entscheidenden Einfluß des hormonal geregelten Wasserwechsels für diese Vorgänge hin. Es wäre daher denkbar, daß der diuresehemmenden Substanz für die hormonale Regelung des Wachstums Bedeutung zukäme; vielleicht steht sogar die bekannte Hypertrophie der Hypophyse während der Schwangerschaft mit dem Wachstum der kindlichen und mütterlichen Gewebe in Zusammenhang.

Es soll aber darauf hingewiesen werden, daß außer der Hypophyse noch andere Organe auf chemisch-hormonalem Wege in den gesamten Wasserhaushalt eingreifen, wie die Leber (Gundermann[2]), Molitor und Pick[3]) Pick und Wagner[4]), die Schilddrüse (Eppinger[5])) und das Pankreas, dessen neuestes vielfach studiertes Hormon Insulin wenigstens in pathologischen Fällen den Wasserhaushalt entscheidend ändert. Diese verschiedenen chemischen Regulatoren des Gewebswassers dürften ihre spezifischen Aufgaben haben und einander in ihren Wirkungen das Gleichgewicht halten. So wissen wir durch Untersuchungen Eppingers, daß die Schilddrüse im Gegensatz zur Hypophyse die Gewebe zu entwässern vermag und sich in manchen Fällen als glänzendes Diuretikum bewährt. Wir versuchten daher,

1) Sitzungsber. d. Preuß. Akademie d. Wissensch. 1923; Mittlg. aus d. Sitzung d. phys.-math. Klasse v. 14. Juni, S. 253. Die Beziehung des Kolloidalzustandes der Gewebe für den Ablauf des Wachstums.

2) Beiträge z. klin. Chirurgie 1922, Bd. 90, Hft. 1 u. Mittlg. aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirg. 1922, Bd. 36, S. 113.

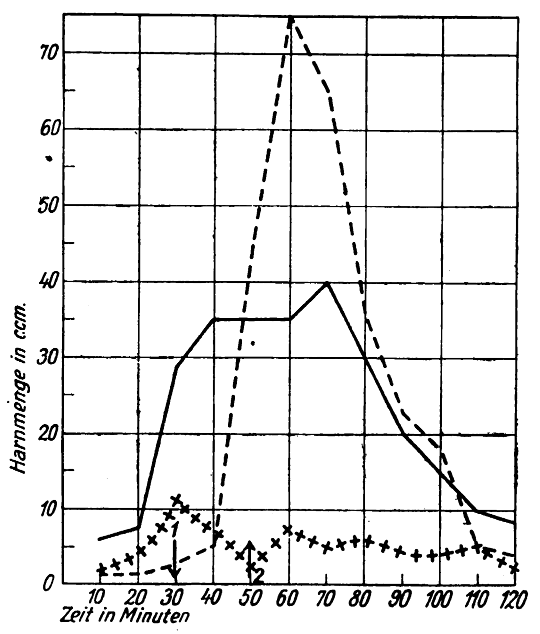
3) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97, S. 317.

4) Wiener medizin. Wochenschr. 1923, Nr. 12—14.

5) Zur Patholgie u. Therap. d. menschl. Ödems. Berlin, Springer, 1917.

ob Thyreoideaextrankte imstande wären, die Pituitrinwirkung antagonistisch zu beeinflussen. Einerseits wurden Hunde nach dem Vorgange von Eppinger durch 8—14 Tage täglich mit großen (0,1—0,2 g) Dosen getrockneter Schilddrüse (Parke Davis) mittels Schlundsonde gefüttert, andererseits Tieren entweder gleichzeitig oder nach der Pituitrininjektion ein Schilddrüsenextrakt (Gedeon Richter, Budapest[1])) subkutan oder intravenös injiziert, von dessen hervorragender Wirksamkeit wir uns in Kontrollversuchen überzeugt hatten.

In keinem Falle konnten wir eine Aufhebung oder Änderung der Pituitrinwirkung feststellen, so daß ein Antagonismus zwischen diesen beiden Hormonen auf diesem experimentellen Wege nicht nachweisbar ist.



Kurve 6. —— Normaler Hund; 250 ccm Wasser per os. - - - Normaler Hund; 250 ccm Wasser per os; bei ↓1 1 ccm Extrakt. Thyreoideae Richter intravenös. +++ Normaler Hund; 250 ccm Wasser per os, 0,4 ccm Pituglandol und 1 ccm Extrakt. Thyreoidea Richter subkutan; bei ↑2 1 ccm Extrakt. Thyreoideae Richter subkutan.

Die Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch die eben genannten chemischen Körper dürfte kaum durch unmittelbare Änderung der Nierentätigkeit erfolgen, und wir glauben, für das Pituitrin im vor-

---

1) Wir danken auch an dieser Stelle der Firma Gedeon Richter, Budapest, für die freundliche Überlassung ihres Präparates.

stehenden den Beweis dafür erbracht zu haben. Sollte die Pituitrinhemmung direkt durch die Niere erfolgen, so wäre das zunächst nur möglich durch Änderung des Nieren- oder des Gesamtkreislaufes. Abgesehen davon, daß die meisten bisher bekannten Gefäßwirkungen des Pituitrins flüchtig sind, während die Diuresehemmung auch bei Verwendung kleiner Pituitrindosen sich über Stunden erstreckt, gelang es uns niemals, trotz Anwendung der verschiedensten Gefäßmittel, welche zum Teil den allgemeinen Kreislauf, zum Teil die Glomeruluszirkulation durch Gefäßerweiterung ändern, die Diuresehemmung aufzuheben. Auch Durchschneidung der Nierennerven (Oehme, Rowntree) oder Lähmung der fördernden Sympathikusendigungen durch Ergotoxin bleibt erfolglos. Dazu kommt, daß Brunn an Fröschen trotz Nierenexstirpation durch Hypophysenpräparate bemerkenswerte Änderungen des Wasserbindungsvermögens der Gewebe erzielen konnte. Die einzige Möglichkeit, die durch Hypophysenextrakte verursachte Harnverhaltung aufzuheben, ergab sich uns in der Anwendung osmotisch wirksamer Substanzen, wie Harnstoff, Traubenzucker, hypertonische Salzlösungen, deren Hauptangriffspunkt im Gewebe liegt und nicht in der Niere. Andererseits ist hervorzuheben, daß manche Stoffe, wie z. B. Farbstoffe, auch bei bestehender Hemmung der Wasserdiurese in gleicher Weise ausgeschieden werden wie normal. Fügen wir noch hinzu, daß zahlreiche klinische Beobachtungen bei Diabetes insipidus ergaben, daß die Hypophysenpräparate den Wasser- und Kochsalzaustausch zwischen Blut und Gewebe auffallend zu ändern vermögen, so müssen wir bei Berücksichtigung der experimentell gestützten Tatsachen zum Schluße kommen, daß die Diuresehemmung nach Hypophysenpräparaten vorwiegend durch Änderungen in den extrarenalen Geweben begründet ist. Unsere Versuche stützen demnach auch die modernen Anschauungen der Kliniker, daß die Störung der Harnsekretion bei Diabetes insipidus, die durch Pituitrin so glänzend zu beeinflussen ist, ihren Sitz nicht in der Niere, sondern im extrarenalen Gewebe hat. In welche extrarenalen Gewebe der Angriffspunkt der Hypophysenpräparate zu verlegen ist, läßt sich vorläufig nicht aussagen; nur so viel steht fest, daß an der Diuresehemmung die Änderung der Gefäßversorgung der Leber, wie sie durch die Ecksche Fistel gesetzt wird, keinen entscheidenden Einfluß haben kann. Bekanntlich bewirkt intravenöse Injektion von Hypophysenpräparaten vorübergehend eine derart kräftige Verengerung des größten Teiles der intraabdominellen Gefäßbezirke, daß das Lebervolumen bedeutend abnimmt (Mautner[1]) u. Pick) und die thorakale Lymphe versiegt

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97, S. 306.

(Meyer u. Meyer-Bisch[1]). Der Umstand, daß selbst die Umschaltung des Portalkreislaufes die Diuresehemmung nicht ändert, beweist nur abermals, daß grobe Zirkulationsänderungen für das Entstehen der Pituitrinhemmung nicht allein verantwortlich sein können, mögen sie auch vorübergehend die Harnausscheidung durch Änderung der Hydrämie oder durch Verkleinerung der den großen Kreislauf passierenden Blutmenge beeinflussen (s. Pick, Verh. d. Kongr. f. innere Medizin in Wien 1923 und Mautner, a. a. O.).

Einen weiteren Einblick in den Wirkungsmechanismus der Pituitrinhemmung gewähren uns vielleicht die Befunde über die Aufhebung der Pituitrinwirkung bei künstlich erzeugten Nephritiden, die mit starken Polyurien einhergehen. Sie zeigen, daß die Pituitrinhemmung nur wirksam sein kann bei nicht wesentlich gestörter Nierenfunktion. Sobald der Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe durch Ausfall der normalen Nierenfunktion gestört ist, kann das die Flüssigkeit an die Blut- und Gewebskolloide bindende Hormon die sich ihm entgegenstellenden osmotischen Kräfte nicht überwinden und versagt; geringere Störungen, wenn sie auch wie bei Phlorhizin ihren Sitz in der Niere selbst haben, werden überwunden.

Schlußsätze.

1. An Blasenfistelhunden wurden Versuche über Beeinflussung der Harnausscheidung durch Hypophysenpräparate angestellt. Die Beobachtungsdauer erstreckte sich unter Einhaltung physiologischer Bedingungen im Gegensatz zu den bisher üblichen »akuten« Versuchen über viele Stunden.

2. Subkutane und intravenöse Injektion von Pituitrin in Dosen von 0,0001 g pro Kilogramm Tier angefangen, hemmt ausnahmslos die durch Wasserzufuhr bedingte Diurese; eine Förderung der Diurese wurde niemals beobachtet. Perorale Beibringung des Mittels ist wirkungslos.

3. Die Diuresehemmung erstreckt sich je nach der angewandten Gabe von 2 bis zu 10 Stunden und kann durch neuerliche Zufuhr dieser Präparate beliebig verlängert werden; eine Gewöhnung oder Abschwächung der Wirkung nach wiederholter Zufuhr findet nicht statt.

4. Pituitrin hemmt die Diurese auch dann, wenn durch Anlegen der Eckfistel die Leber aus dem Kreislaufe ausgeschaltet ist.

5. Ein Durchbruch der Hemmung durch neuerliche Wasserzufuhr gelingt nicht, vielmehr kommt es dann zum Bilde der Wasserver-

1) D. Arch. f. klin. Medizin 1921, Bd. 137, S. 225.

giftung, die sich in hochgradiger Schwäche, Dyspnoe (Lungenödem) und starker Salivation äußert.

6. Unmittelbar nach der Injektion steigt der intravesikale Druck vorübergehend um ein Geringes an; ein Zusammenhang zwischen dieser Drucksteigerung als Zeichen eines Blasenkrampfes und der Diuresehemmung besteht jedoch nicht.

7. Allgemein gefäßerweiternde Mittel, wie Amylnitrit, Natriumnitrit, Nitroglyzerin und Papaverin, Diuretika, wie Coffein, Theobromin, Theocin sowie Atropin können die Pituitrinhemmung nicht durchbrechen; auch die diuretisch wirkenden Schilddrüsenpräparate haben auf die Hemmung keinen Einfluß.

8. Die nach Kantharidin- und Uranvergiftung eintretende Polyurie wird durch Hypophysendarreichung nicht gehemmt; die Pituitrinhemmung wird andererseits durch Phlorhizinwirkung nicht durchbrochen.

9. Der Durchbruch der Pituitrinhemmung gelingt dagegen leicht mit den stark osmotisch wirkenden Gewebsdiureticis NaCl, Traubenzucker und Harnstoff, wobei letzterer am stärksten wirksam ist.

10. Die nach gleichzeitiger Wasserzufuhr und Pituitrininjektion einsetzende Hydrämie geht nicht parallel mit der Diuresehemmung, sondern klingt viel früher ab als diese.

11. Die diuresehemmende Wirkung ist von den bisher bekannten pharmakologischen Eigenschaften der Pituitrinpräparate die am meisten ausgeprägte und überdauert weit die pressorische. Die Ursache der Diuresehemmung durch Pituitrin liegt im wesentlichen im extrarenalen Gewebe und nicht in der Niere. Der Hypophyse kommt somit eine maßgebende Rolle im Wasserhaushalt der Gewebe zu.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über Diuresehemmung durch Histamin und Cholin.

Von

H. Molitor und E. P. Pick.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 6. XI. 1923.)

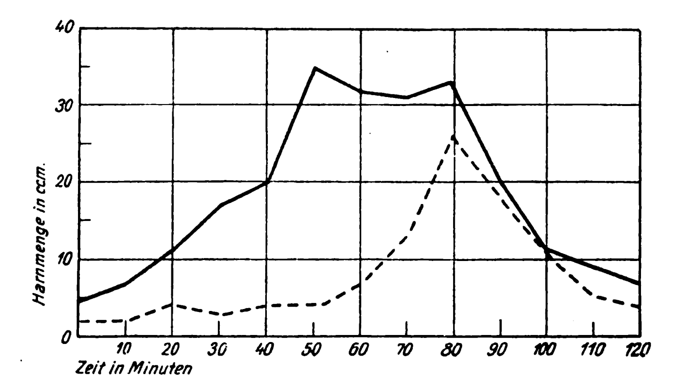
Die Untersuchungen Abel's und Dale's und ihrer Mitarbeiter über die Reindarstellung der wirksamen Prinzipien der Hypophyse führten auch zur Darstellung geringer Mengen von Histamin, und es lag daher nahe, bei der mannigfachen Übereinstimmung der Histamin- und Pituitrinwirkung auf die glattmuskeligen Organe daran zu denken, ob nicht auch die Pituitrinwirkung auf die Diurese durch Histamin ersetzt werden könnte. Klinische Befunde über die Hemmungswirkung von Histamin in Fällen von Diabetes insipidus liegen auch schon vor[1]; die Erfolge dieser Behandlung unterscheiden sich aber wesentlich von der mit Pituitrin, indem die Histaminwirkung nur vorübergehend und weniger ausgeprägt ist. Da indes die spärlichen klinischen Angaben nicht hinreichen, um die Wirkung des Histamins mit der von Pituitrin vergleichend beurteilen zu können, haben wir an Blasenfistelhunden mit der gleichen Versuchstechnik wie vorher Diureseversuche nach subkutaner Histamindarreichung angestellt.

Die Versuche haben gezeigt, daß subkutan beigebrachtes Histamin in manchen Fällen eine sich über Stunden erstreckende, in anderen eine mehr vorübergehende Diuresehemmung erzeugt. Insofern decken sich diese experimentell gefundenen Tatsachen mit den früher angeführten klinischen Erfahrungen.

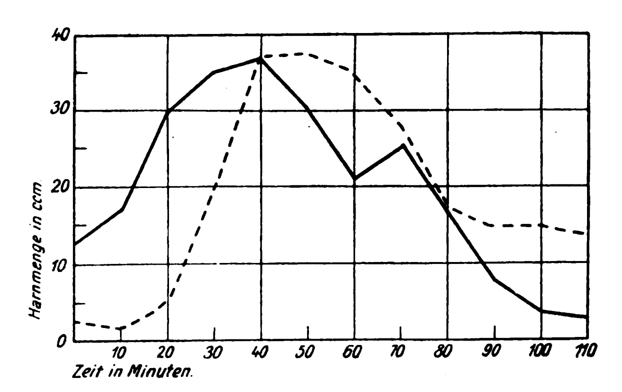
Aus unseren Versuchen geht aber weiteres hervor, daß die an normalen Tieren deutlich nachweisbare Diuresehemmung am Eck-

1) R. B. Gibson and F. T. Martin, Arch. of Intern. Medicin 1921, Bd. 27, S. 351 und Weir, Larson and Rowntree, Ebenda 1922, Bd. 29, S. 306.

Fistelhunde ausbleibt (s. Kurve 1 und 2), zum Unterschiede von der Pituitrinwirkung, welche auch bei Ausschaltung der Leber aus dem Kreislaufe ungeschwächt einsetzt. Bekanntlich hat Histamin mit einer Reihe von Stoffen — den sogenannten Shockgiften — die Eigenschaft gemein, daß es, Karnivoren parenteral, insbesondere intra-



Kurve 1. Normaler Hund. —— 250 ccm Wasser per os. - - - 250 ccm Wasser per os und 0,8 ccm Histamin subkutan.



Kurve 2. Eck-Hund. —— 250 ccm Wasser per os. - - - 250 ccm Wasser per os und 0,8 ccm Histamin subkutan.

venös, beigebracht (Mautner und Pick[1]) u. a.), die muskuläre Sperrvorrichtung in den abführenden Lebervenen verschließt und wesentlich dadurch ein plötzliches Absinken des Blutdruckes bewirkt, während dieses Shockphänomen bei Ausschaltung der Leber aus dem Kreis-

1) Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1141 und Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 72.

lauf — mittels Eckscher Fistel — ausbleibt (Manwaring[1]) und Vögtlin[2]) und Bernheim). Das Ausbleiben der Verzögerung der Harnausscheidung am Eckhunde läßt an einen Zusammenhang der Diuresehemmung mit dieser Zirkulationsänderung denken. Werden durch das Histamin die abführenden Lebervenen verschlossen, so staut sich das hydrämische Blut in der Leber an und kann nicht zur Niere gelangen; die Hemmung der Harnausscheidung wird weiter noch durch das Sinken des Blutdruckes und die infolge Verschlusses der venösen Abflußbahnen entstandene passive Erweiterung und gesteigerte Durchlässigkeit der gesamten Kapillargebiete unterstützt. Erst mit dem allmählichen Nachlassen des Krampfes der Lebervenen und der Herstellung normaler Zirkulationsverhältnisse gelangt das in der Leber zurückgehaltene Wasser in den Kreislauf und damit zur Ausscheidung.

Die für die Nierenfunktion notwendige Hydrämie wird durch das Histamin noch in anderer Weise beeinflußt. Durch ältere Untersuchungen von Dale und Laidlaw[3]), Rothlin und Grundlach[4]) und vor allem Popielski[5]) wissen wir, daß subkutan dargereichtes Histamin ein in hohem Maße sekretionsanregendes Mittel ist, das die Ausscheidung von Speichel, Pankreassaft, besonders aber Magensaft mächtig fördert. Auch hierdurch kann die Verwässerung des Blutes vorübergehend eine Einschränkung erfahren, wodurch die Harnabsonderung sinkt. Daß jedoch dieser Vorgang für die Diuresehemmung nicht einzig maßgebend ist, geht daraus hervor, daß auch intravenös reichlich zugeführtes Histamin, das nach übereinstimmenden Beobachtungen von Popielski sowie Rothlin und Grundlach die Magensaftsekretion nicht beeinflußt, die Wasserausscheidung herabsetzt (s. Versuch 1); für die Hemmung der letzteren scheint daher die oben erörterte, extrarenale Änderung der Blutverteilung wesentlicher zu sein.

Man wird aus dieser Art des Mechanismus der Diuresehemmung ohne weiteres erkennen, daß die Histaminwirkung nur kurz dauern kann und mit dem Wesen der früher geschilderten Pituitrinhemmung nichts gemein hat. Im Gegenteil könnte die bekannte kapillarerweiternde Wirkung des Histamins zur Überlegung führen, daß es

1) Bull. John Hopkins Hosp. 1910, Bd. 21, S. 275 und Zeitschr. f. Immunitätsforschg. 1910, Bd. 8, S. 1.

2) Journ. of exper. Therap. and Pharm. 1911, Bd. 2, S. 507.

3) Journ. of Physiolog. 1910/11, Bd. 41, S. 318 und 1911/12, Bd. 43, S. 182.

4) Arch. internat. de Physiologie 1921, Bd. 17, S. 59.

5) Pflügers Arch. 1919, Bd. 178, S. 214.

Versuch 1.

Blasenfistelhund erhält um $11^h 20'$ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
$11^h 20'$	—	250 ccm Wasser per os
$11^h 30'$	2	—
$11^h 40'$	3	—
$11^h 50'$	15	—
$12^h 00'$	20	—
$12^h 02'$	—	1 ccm = 0,001 g Histamin (»Imidazol« Hoffmann, La-Roche) intravenös; bald darauf Zittern am ganzen Körper, Harnentleerung
$12^h 10'$	1,5	—
$12^h 20'$	2	—
$12^h 30'$	2	—
$12^h 40'$	1,5	—
$12^h 50'$	4	—
$13^h 00'$	6	—
$13^h 10'$	13	—
$13^h 20'$	15	—
$13^h 30'$	9	—
$13^h 40'$	17	—
$13^h 50'$	7	—
$14^h 00'$	3	—
$14^h 10'$	2	—

die kapillarverengernde Pituitrinwirkung antagonistisch zu beeinflussen vermöchte; würde die Pituitrinhemmung allein auf einem Verschlusse der Kapillaren beruhen, so müßte sie durch Histamin aufgehoben werden können. Die einschlägigen Versuche zeigen aber, daß dies nicht zutrifft (s. Versuch 2).

Die Histaminwirkung auf die Diurese dürfte also, wie im Vorstehenden gezeigt wurde, ebenso wie die Pituitrinwirkung eine extrarenale sein; trotzdem aber greifen beide Stoffe in durchaus verschiedener Weise in den Wasserhaushalt ein und es läßt sich verstehen, daß der große therapeutische Effekt des Pituitrins durch Histamin nicht ersetzt werden kann.

Die Übereinstimmung, welche eine Reihe von Körpern (Shockgifte) in bezug auf Änderung der Blutverteilung im Organismus zeigen, legt es nahe, auch von ihnen eine analoge Hemmung der Diurese zu erwarten, falls unsere Erklärung dieser Diuresehemmung richtig ist: Zurückhaltung des hydrämischen Blutes in der Leber bei gleichzeitiger Ableitung großer Flüssigkeitsmengen durch Drüsen-

Versuch 2.

Blasenfistelhund erhält um 12h 05′ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde und 0,1 ccm »Pituglandol« subkutan.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
12h 05′	—	250 ccm Wasser per os; 0,1 ccm »Pituglandol« subkutan
12h 15′	3	—
12h 25′	2	—
12h 35′	2	—
12h 45′	2	—
12h 55′	4	—
13h 00′	—	0,5 ccm = 0,0005 g Histamin (»Imidazol« Hoffmann, La-Roche) subkutan
13h 05′	5	—
13h 15′	5	—
13h 25′	5	—
13h 35′	3	—
13h 45′	3	—
13h 55′	3	—
14h 05′	3	—
14h 15′	4	—

sekretion unter herabgesetztem Blutdruck. Dies trifft tatsächlich ein. Sowohl Witte-Pepton als auch Extrakte der Duodenal- und Jejunalschleimhaut erzeugen bei intravenöser Injektion eine Abnahme der Harnsekretion, wie dies aus den Arbeiten von Barbiera und Culco[1]), Zaleski[2]) und Gizelt[3]) hervorgeht. Nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse halten wir es für wahrscheinlich, daß die durch diese Stoffe bewirkte Diuresehemmung auf einen Gehalt derselben an Histamin oder diesem ähnlichen Basen zurückgeführt werden kann.

Indes wurde in neuester Zeit neben dem Histamin, das von Abel, dann Dale und Laidlaw und ihren Mitarbeitern in den verschiedensten Organzersetzungsprodukten und -extrakten vorgefunden wurde, noch eine andere Base, speziell in den Darmextrakten, von Le Heux[4]) nachgewiesen — das Cholin —, dem unter anderem als Hormon der Darmbewegung große Bedeutung zukommt. Daher war zu prüfen, ob die diuresehemmende Wirkung der Darmextrakte nicht auf ihren Gehalt an Cholin zurückgeführt werden könnte. Die Unter-

1) Pflügers Arch. Bd. 4, S. 420.
2) Abhandl. d. Akad. d. Wissensch. in Krakau Bd. 33, S. 36; zit. n. Gizelt.
3) Pflügers Arch. 1908, Bd. 123, S. 540.
4) Ebenda 1918, Bd. 173.

suchungen, die wir mit Cholinchlorhydrat bei subkutaner und insbesondere intravenöser Injektion allerdings großer Mengen unternahmen, ergaben, daß das Cholin hauptsächlich bei intravenöser Injektion imstande ist, eine vorübergehende Diuresehemmung zu erzeugen, die, wie aus den angeführten Protokollen (s. Versuch 3—6) hervorgeht, $^1/_2$—$^3/_4$—2 Stunden währt und die gewöhnlichen Erscheinungen der Cholinvergiftung — Bradykardie, Blutdrucksenkung, Speichel-, Magen- und Darmsaftsekretion, starke Peristaltik, Defäkation — überdauert. Auch hier kann die Diuresehemmung bedingt sein neben der rasch vorübergehenden Blutdrucksenkung durch vermehrte Sekretion der intestinalen Drüsen, welche vikariierend die Flüssigkeitsabsonderung zum Teil übernehmen. Wird diese Entwässerung des Blutes durch Darreichung von Harnstoff verhindert, so

Versuch 3.

Blasenfistelhund erhält um $5^h\ 10'$ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde und 0,5 g Cholinchlorhydrat subkutan. Keine toxische Allgemeinreaktion.

Zeit	Harnmenge in ccm	Zeit	Harnmenge in ccm
$5^h\ 20'$	3	$6^h\ 40'$	3
$5^h\ 30'$	2	$6^h\ 50'$	4
$5^h\ 40'$	1	$7^h\ 00'$	5
$5^h\ 50'$	3	$7^h\ 10'$	5
$6^h\ 00'$	2	$7^h\ 20'$	4
$6^h\ 10'$	4	$7^h\ 30'$	4
$6^h\ 20'$	4	$7^h\ 40'$	5
$6^h\ 30'$	4		

Versuch 4.

Blasenfistelhund erhält um $4^h\ 30'$ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde und 0,5 g Cholinchlorhydrat intravenös. Sofort nach der Injektion Dyspnoe, Erbrechen, Defäkation.

Zeit	Harnmenge in ccm	Zeit	Harnmenge in ccm
$4^h\ 40'$	4	$6^h\ 00'$	40
$4^h\ 50'$	1	$6^h\ 10'$	38
$5^h\ 00'$	3	$6^h\ 20'$	20
$5^h\ 10'$	2	$6^h\ 30'$	10
$5^h\ 20'$	2	$6^h\ 40'$	15
$5^h\ 30'$	4	$6^h\ 50'$	6
$5^h\ 40'$	6	$7^h\ 00'$	9
$5^h\ 50'$	16	$7^h\ 10'$	9

Versuch 5.

Blasenfistelhund erhält um 4^h 20′ 0,5 g Cholinchlorhydrat subkutan und 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde. Keine Allgemeinreaktion.

Zeit	Harnmenge in ccm	Zeit	Harnmenge in ccm
4^h 30′	4	5^h 40′	22
4^h 40′	11	5^h 50′	18
4^h 50′	17	6^h 00′	17
5^h 00′	28	6^h 10′	8
5^h 10′	31	6^h 20′	10
5^h 20′	23	6^h 30′	7
5^h 30′	25		

Versuch 6.

Blasenfistelhund erhält um 11^h 10′ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde; nach 15 Minuten intravenöse Injektion von 0,5 g Cholinchlorhydrat; nach weiteren 10 Minuten abermals 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
11^h 20′	1	—
11^h 25′	—	0,5 g Cholin intravenös; sofort Erbrechen, kurz darauf Defäkation
11^h 30′	2	—
11^h 35′	—	250 ccm Wasser per os
11^h 40′	2	—
11^h 50′	2	—
12^h 00′	2	—
12^h 10′	3	—
12^h 20′	4	—
12^h 30′	5	—
12^h 40′	5	—
12^h 50′	12	—
1^h 00′	28	—
1^h 10′	25	—
1^h 20′	30	—
1^h 30′	17	—
1^h 40′	17	—
1^h 50′	15	—

bleibt auch die Diuresehemmung nach Cholin, sowie auch nach Histamin aus (s. Versuch 7). Bemerkenswert ist auch die hochgradige Steigerung des Blasendruckes nach Cholininjektion, die 8—9 cm Hg beträgt, aber binnen 10 Minuten wieder zur Norm abfällt.

Versuch 7.

Blasenfistelhund erhält um $12^h 15'$ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde; 20 Minuten später 0,5 g Cholinchlorhydrat intravenös und unmittelbar darauf 9 g Harnstoffin in 15 ccm Wasser gelöst intravenös.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
$12^h 25'$	8	—
$12^h 35'$	—	0,5 Cholin intravenös; 9 g $\overset{+}{U}$ intravenös
$12^h 45'$	25	—
$12^h 55'$	35	—
$1^h 05'$	26	—
$1^h 15'$	15	—
$1^h 25'$	18	—
$1^h 35'$	15	—
$1^h 45'$	14	—
$1^h 55'$	20	—

Bekanntlich übertreffen die Ester des Cholins die Cholinbase in gewissen Wirkungen; wir prüften daher, ob der auf den Blutdruck und auf das Herz am stärksten wirksame Cholinester, das Azetylcholin, auch eine diuresehemmende Eigenschaft hat; in der Tat hat sich, wie aus dem Versuch 8 hervorgeht, zeigen lassen, daß schon

Versuch 8.

Blasenfistelhund erhält um $16^h 55'$ 250 ccm Wasser mittels Schlundsonde; nach 25 Minuten 0,001 g Azetylcholin intravenös.

Zeit	Harnmenge in ccm	Anmerkung
$17^h 05'$	5	—
$17^h 15'$	16	—
$17^h 20'$	—	0,001 g Azetylcholin intravenös
$17^h 25'$	5	—
$17^h 35'$	5	—
$17^h 45'$	9	—
$17^h 55'$	20	—
$18^h 05'$	25	—
$18^h 15'$	30	—
$18^h 25'$	25	—
$18^h 35'$	25	—
$18^h 45'$	20	—

1 mg Azetylcholin, intravenös beigebracht, die im Gang befindliche Diurese über $^1/_2$ Stunde zu hemmen vermag, also zweifellos

länger als die Blutdrucksenkung und die Herzverlangsamung andauert; es ist daher nicht auszuschließen, daß Cholinester auch normalerweise einen Einfluß auf die Regulierung des Wasserhaushaltes ausüben können. Hervorzuheben ist, daß subkutan dargereichtes Azetylcholin, dessen Einwirkung auf die Zirkulation wohl sehr gering ist, selbst in größeren Mengen als die intravenös beigebrachten, völlig unwirksam ist.

Schlußsätze.

1. Subkutane und intravenöse Injektion von Histamin bewirkt bei Hunden eine vorübergehende Hemmung der Diurese.

2. Bei Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf tritt diese Hemmung nicht mehr ein.

3. Die Diuresehemmung beruht wahrscheinlich auf der Zurückhaltung des hydrämischen Blutes in der Leber und wird durch die Blutdrucksenkung und den gleichzeitig einsetzenden Saftfluß der Magen- und Darmdrüsen unterstützt.

4. Cholin bewirkt in großen Dosen eine vorübergehende Hemmung der Wasserausscheidung, die wahrscheinlich auf ähnliche Grundlagen zurückzuführen ist, wie jene nach Histamin.

5. Die Cholinhemmung ist deutlicher bei intravenöser als bei subkutaner Zufuhr; intravenös dargereichtes Azetylcholin wirkt diuresehemmend, während es nach subkutaner Injektion wirkungslos bleibt.

6. Die Diuresehemmung nach Histamin und Cholin läßt sich durch Harnstoff durchbrechen.

7. Die Pituitrinhemmung ist viel kräftiger und andauernder als die Histamin- und Cholinhemmung, sie kann durch Histamin nicht behoben werden.

8. Die Diuresehemmung durch Histamin und Cholin ist grundsätzlich verschieden von jener bei Pituitrin, wiewohl auch sie extrarenal ist; während Pituitrin in erster Linie das Quellungsvermögen der Gewebe ändert, wirken Histamin und Cholin hauptsächlich infolge geänderter Blutverteilung.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität von Padova.
(Direktor: L. Sabbatani.)

Minimaldose von intravenös verabreichten Pb-Salzen mit augenblicklich tötlicher Wirkung.

Von
Dr. Luigi Scremin.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 26. XI. 1923.)

I. Zweck der Untersuchung.

Im Anschluß an meine früheren Untersuchungen über das Blei bin ich in dieser Mitteilung mit den kleinsten Dosen von momentan tötlicher Wirkung beschäftigt. Diese sind bekanntermaßen bei jedem Gift sehr verschieden, je nach den experimentellen Bedingungen: der Natur des Präparates, dem physikalischen Zustand desselben, dem Wege der Einführung, der Art und Zeit der Darreichung, dem Versuchstier, den besonderen physiologischen und pathologischen Bedingungen desselben.

Für das Blei besteht einer der Gründe, welche die Resultate unsicher machen, in der Schwierigkeit der Resorption. Es läßt sich in der Tat denken, daß an sich lösliche Pb-Salze im Organismus auf Proteinsubstanzen, auf kohlensaure Salze, auf Phosphate, Sulphate, treffen, mit denen sie sehr schwer lösliche Verbindungen eingehen, welche dann die Diffusion und die Resorption des Pb sehr schwierig machen, da es unmittelbar zum großen Teil fixiert wird und so für sehr lange Zeit an dem Ort der Injektion liegen bleibt[1].

Nur bei der endovenosen Injektion haben wir die nötige Sicherheit der Dosierung.

1) Vgl. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 153 u. f.

Die so gemachten Experimente, wie wenig wichtig sie auch in der praktischen Toxikologie sind, haben dennoch theoretischen Wert und füllen die Lücke aus, die schon von Dauwe vor einigen Jahren empfunden wurde, eine Lücke, die übrigens auch von seinen sehr zahlreichen Untersuchungen nicht ausgefüllt worden ist[1]).

II. Technik.

Beim Studium der Giftigkeit des Pb auf endovenosem Wege habe ich zunächst lösliche Salze angewandt, wie das Nitrat und Azetat, und dann wenig lösliche Salze, wie $PbCl_2$, und endlich praktisch unlösliche Salze in kolloidem Zustand mit Schutz durch Gelatine.

Da die initiale giftige Wirkung des Metalles dem Kation zuzuschreiben ist, war es nötig, mit einem einfachen und löslichen Pb-Salz, das leicht ionisierbar ist, zu experimentieren. Das von den Experimentatoren am häufigsten angewandte Salz ist das Azetat; ich habe jedoch die größere Serie der Experimente mit dem Nitrat ausgeführt, da ich dieses für passender hielt, weil seine Lösung viel reiner ist als die des Azetats und weil seine Konstitution viel genauer ist bei geringer Neigung komplex Salze zu bilden. Zwar ist das NO_3-Anion schädlicher als das CH_3COO-Ion; aber bei der geringen absoluten Menge an Salz, die zum Tode führt, ist die Wirkung des NO_3-Anion belanglos.

Um die örtlichen Wirkungen in dem Gefäßabschnitt, wohinein ich die Salzlösung injizierte, zu vermeiden, war es nötig, eine sehr verdünnte Lösung anzuwenden. Ich wählte die Lösung n/10 des $Pb(NO_3)_2$, und da diese hypotonisch ist, fügte ich auf 100 g der Lösung 1,45 g von $NaNO_3$ zu. Bei der Einspritzung bediente ich mich einer Bürette, die in Dekaden von Kubikzentimetern eingeteilt war und mit der Jugularis in Verbindung gesetzt (fast immer mit der rechten) mittels einer Gummiröhre und einer Glaskanüle. Die Flüssigkeit floß unaufhörlich und gleichmäßig mit konstanter Geschwindigkeit der Infusion während der Dauer des ganzen Experimentes. Später ließ ich diese Geschwindigkeit von Experiment zu Experiment variieren.

Die Dauer der Injektion wurde genau mittels eines Chronometers gemessen, und ich hörte mit der Injektion auf, sobald das Herz still stand. Die Herzschläge wurden mit einem Stetoskop verfolgt.

Die injizierte Dosis wurde nicht in Gramm, sondern in Molekularnormalgramm berechnet, um in direkter und leichter Weise die Ver-

1) Vgl. Dauwe, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1907, S. 387 ff.

gleiche in bezug auf die Giftigkeit der verschiedenen Salze mit verschiedenem Molekulargewicht machen zu können. (Diese Größe entspricht in der Tabelle 1 $d \cdot e = g$.) Dieser Wert auf das Gewicht des Tieres bezogen, gibt die kleinste momentan tötliche Dose des Salzes für das Körperkilogramm (in der Tabelle 1 entspricht es $\frac{g}{c} = h$). Diese Dose pro Kilogramm eingeteilt nach der Dauer der Injektion, die in den ersten Minuten berechnet wurde, gibt die Geschwindigkeit der Injektion in Normalmolekulargramm pro Kilogramm und die erste Minute (Spalte i).

III. Experimente an Kaninchen mit Bleinitrat.

Während der Infusion zeigen die Kaninchen anfangs keine bemerkenswerte Wirkung, nach und nach, wenn die Einspritzung vorwärtsschreitet, vermindert sich der Herzschlag an Zahl und Intensität und es treten sehr starke Konvulsionen auf, oft begleitet von Urin- und Kotlassen. Oft schreit das Tier. Die Reflexbewegungen verschwinden und bald danach bleibt das Herz stehen. Hieraus ersieht man, daß es bisweilen schwierig ist, den genauen Moment zu treffen, wo das Herz zu schlagen aufhört. Ändert sich die Geschwindigkeit der Injektion, so ändert sich auch die kleinste tötliche Dose: Es würde daher nicht vernünftig gewesen sein, zu versuchen, einen mittleren Wert zu finden; dafür habe ich lieber die Kurve der Giftigkeit als Funktion der Geschwindigkeit der Injektion festgestellt.

Die Resultate der Experimente sind in Tabelle 1 zusammengestellt, wo die Experimente, mit den Nummern des Protokolls bezeichnet, nach der Geschwindigkeit der Injektion geordnet sind.

Aus den Werten der Reihen h und i dieser Tabelle ist der Verlauf der einzelnen Experimente graphisch fixiert worden, in Kurve 1, wo auf der Abszissenachse die Geschwindigkeit der Injektion angegeben ist, berechnet in Normalmolekulargramm pro Kilogramm und Minute (Reihe i) $\times 10^5$, auf der Ordinatenachse ist die Dosis in Normalmolekulargramm pro Körperkilogramm (Reihe h) angegeben, multipliziert jedoch mit 10^5.

Aus den Reihen h und i der Tabelle 1 und aus der Kurve 1 ersieht man deutlich, daß im allgemeinen mit dem Wachsen der Geschwindigkeit der Injektion die Giftigkeit wächst und damit die unmittelbar tötliche Dosis des $Pb(NO_3)_2$ sich verringert.

Wenn die Geschwindigkeit sich 0 nähert, dann nähert sich die Dosis ∞ und die Kurve läuft parallel zur Ordinatenachse.

Tabelle 1.

Experimente an Kaninchen mit $Pb(NO_3)_2$.

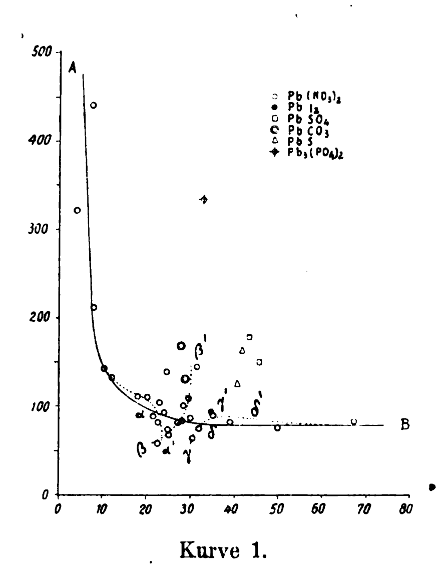
Proto-koll-Nummer	Tag	Ge-wicht in g	Konzentration in Grammnormal-molekular in l	Quantum der Lösung in ccm	Zeit in Mi-nuten	Zeit in Se-kunden	Gramm-normal-molekular injiziert	Gramm-normal-molekular injiziert pro 1 kg	Grammnormal-molekular injiziert pro Kilogramm und Minute[1]
a	b	c	d	e	f		g	h	i
82	10. III. 1904	1550	0,05	100	85	00	0,00500	0,00322	0,0000380[2]
84	12. III. 1904	1300	0,1	57,4	62	00	0,00574	0,00440	0,0000710
85	11. III. 1904	1150	0,1	24,5	28	00	0,00245	0,00212	0,0000760
87	29. V. 1904	1330	0,1	19,0	14	00	0,00190	0,00143	0,0001020
97	26. IV. 1923	1500	0,1	20,0	11	00	0,00200	0,00133	0,0001209
101	30. IV. 1923	1350	0,1	14,5	6	18	0,00145	0,00110	0,0001800
110	7. V. 1923	1100	0,1	12,0	5	24	0,00120	0,00109	0,0002016
108	3. V. 1923	1650	0,1	14,5	4	00	0,00145	0,00087	0,0002170
109	3. V. 1923	1600	0,1	9,5	2	39	0,00095	0,00059	0,0002250
113	8. V. 1923	1150	0,1	9,5	3	36	0,00095	0,00082	0,0002280
117	14. V. 1923	1400	0,1	15,0	4	33	0,00150	0,00104	0,0002300
111	7. V. 1923	1300	0,1	12,0	3	52	0,00120	0,00092	0,0002400
56	30. I. 1923	1300	0,1	18,0	5	30	0,00180	0,00138	0,0002460
99	28. IV. 1923	1150	0,1	9,6	3	00	0,00096	0,00074	0,0002500
105	1. V. 1923	1400	0,1	9,4	2	40	0,00094	0,00067	0,0002508
106	2. V. 1923	1450	0,1	12,0	3	00	0,00120	0,00082	0,0002730
98	26. IV. 1923	1350	0,1	11,4	3	00	0,00114	0,00084	0,0002800
100	28. IV. 1923	1250	0,1	12,5	3	30	0,00125	0,00100	0,0002856
107	2. V. 1923	1250	0,1	13,5	3	38	0,00135	0,00108	0,0002970
119	17. V. 1923	1850	0,1	16,0	2	50	0,00160	0,00086	0,0003030
112	8. V. 1923	1370	0,1	9,0	2	08	0,00090	0,00065	0,0003048
58	2. II. 1923	1200	0,1	17,2	4	27	0,00172	0,00143	0,0003180
104	1. V. 1923	1350	0,1	10,2	2	20	0,00102	0,00075	0,0003290
118	17. V. 1923	1400	0,1	12,5	2	30	0,00125	0,00089	0,0003540
102	30. IV. 1923	1350	0,1	11,5	2	10	0,00115	0,00083	0,0003900
103	1. V. 1923	1200	0,1	9,0	1	30	0,00090	0,00075	0,0004990
57	2. II. 1923	1380	0,1	11,5	1	12	0,00115	0,00083	0,0006720

Wenn die Geschwindigkeit der Injektion sehr groß wird, wird die Kurve parallel zur Abszisse laufen. Um den Tod zu bewirken, ist immer eine — im Verhältnis zur Geschwindigkeit des Blutkreislaufes und zur Geschwindigkeit der Diffusion des Blutes in die Gewebe — minimale Zeit nötig; jede Erhöhung der Geschwindigkeit der Injektion über dieses Minimum von Zeit hinaus ist nur scheinbar und illusorisch.

1) Geschwindigkeit der Injektion.

2) Die ersten vier Versuche wurden von Sabbatani gemacht. Vgl. Archivio di Psichiatria, Medicina Legale, ecc vol. XXV, fasc. V—VI.

Das Verhältnis zwischen Dosis und Geschwindigkeit, das sich einfach ergibt aus der Geschwindigkeit von 0—0,00020 (A α) und



Kurve 1.

von 0,00036 an (δ B), erscheint sehr kompliziert in dem Intervall von 0,00020 und 0,00036 ($\alpha\delta$). Wir können die Unsicherheit der Resultate in diesem Zwischenraum nicht den Unsicherheiten zuschreiben, die bei den Experimenten an Tieren unvermeidlich sind, weil sie der Zahl nach zu groß sind und weil man sie ferner weder vor noch nach diesem Intervall beobachtet, wo es auch weniger leicht war, die Geschwindigkeit der Injektion konstant zu erhalten.

Es ist naheliegend, die realen Werte der einzelnen Experimente mehr aus der Nähe zu verfolgen, auch in dem Zwischenraum $\alpha\delta$, und die Kurve Aα' $\beta\beta'$ $\gamma\gamma'$ δ'B erscheint nicht willkürlich, die mindestens zwei Unterbrechungspunkte in sich schließen würde. Wahrscheinlich machen sich in diesem Intervall als Funktion von Geschwindigkeit einige toxikologische Bedingungen bemerkbar, welche die Kurve noch kompliziert machen.

IV. Experimente mit Bleinitrat an Hunden.

Einige Experimente wurden auch an Hunden vorgenommen, und die Resultate, die in der Tabelle 2 gesammelt sind, haben die Tendenz zu zeigen, daß die Giftigkeit hinsichtlich der Geschwindigkeit der Injektion nahezu die gleiche ist.

Tabelle 2.

Experimente an Hunden mit $Pb(NO_3)_2$.

Protokoll-Nummer	Gewicht in kg	Konzentration in Grammnormal-molekular in l	Zeit in		Grammnormal-molekular injiziert pro kg	Geschwindigkeit ($\times 10^5$)
			Mi-nuten	Se-kunden		
133	7,5	0,1	31	00	0,00160	5,1
134	8,0	0,1	27	00	0,00161	6
128	7,7	0,1	11	13	0,00159	14
131	5,0	0,1	4	00	0,00101	25

V. Experimente an Kaninchen mit Bleiazetat.

Bei den Experimenten mit Azetat habe ich die Lösung n/10 angewandt: die Technik war jene, wie zuvor beschrieben. Die Resultate sind in der Tabelle 3 gesammelt und wie bei den Injektionen mit $Pb(NO_3)_2$, so auch bei diesen hier wurde mit den Daten der Spalten h und i die Lage der einzelnen Experimente in Kurve 2 fixiert.

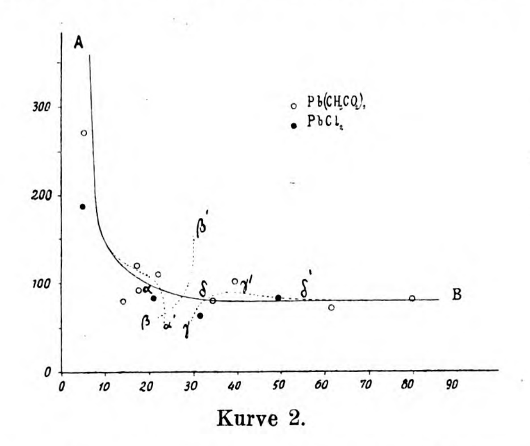
Tabelle 3.

Experimente an Kaninchen mit $Pb(CH_3COO)_2$.

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in Grammnormal-molekular in l	Zeit in		Grammnormal-molekular injiziert pro kg	Geschwindigkeit ($\times 10^5$)
			Mi-nuten	Se-kunden		
94	1300	0,1	53	00	0,00271	5,10
96	1250	0,1	35	00	0,00303	8,60
95	1050	0,1	5	30	0,00081	14,52
92	1600	0,1	5	30	0,00092	16,80
89	1500	0,1	7	00	0,00123	17,10
88	1400	0,1	5	00	0,00110	22,00
87	1400	0,1	2	20	0,00080	34,00
91	1700	0,1	2	36	0,00103	39,60
91′	1970	0,1	1	10	0,00072	61,80
90	1300	0,1	1	00	0,00080	80,00

Auch hier wird bei der Vermehrung der Geschwindigkeit der Infusion die Giftigkeit größer oder die minimalste tötliche Dosis verringert sich, und bei der Verringerung von der Geschwindigkeit erhöht sich die minimalste tötliche Dosis. In dem Zwischenraum zwischen den Geschwindigkeiten 0,00018 und 0,00036 macht sich

dieselbe Unsicherheit der Resultate bemerkbar, die sich in einem damit fast genau zusammenfallenden Zwischenraum beim Nitrat



Kurve 2.

bemerkbar gemacht hat, und die mich zu der Überzeugung brachte, daß die Hypothese von den zwei Unterbrechungspunkten richtig ist.

VI. Experimente mit Bleichlorid an Kaninchen.

Es wurden einige Injektionen mit $PbCl_2$ in Lösung n/20 ausgeführt; die Resultate sind in der Tabelle 4 zusammengestellt. Diese Resultate, die dann graphisch transkribiert in Kurve 2 sind, fallen sehr nahe mit der beim Nitrat erhaltenen Kurve zusammen.

Tabelle 4.

Experimente an Kaninchen mit $PbCl_2$.

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in Grammnormalmolekular in l	Zeit in Minuten	Zeit in Sekunden	Grammnormalmolekular injiziert pro kg	Geschwindigkeit ($\times 10^5$)
85	1450	0,05	2	00	0,00063	31,5
86	1550	0,05	4	00	0,00084	21,0
129	1300	0,05	42	30	0,00188	4,4
130	1270	0,05	00	30	0,00078	156
132	1400	0,05	1	40	0,00082	49,20

VII. Experimente mit Bleijodid an Kaninchen.

Das Jodid wurde im kolloidalen Zustand erhalten aus zwei Lösungen n/10 des Bleinitrates und des Natriumjodid in Gegenwart von Gelatine.

Die Lösung ist wenig stabil und geht rasch von einem hohen zu einem geringen Dispersitätsgradus über, um endlich auszufallen. Ich führte ein einziges Experiment aus[1]:

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in l	Zeit in		Grammnormalmolekular pro kg	Geschwindigkeit
			Minuten	Sekunden		
141	950	0,023	2	40	0,00093	34,8

Mit den beiden letzteren Werten fixieren wir das Resultat des Experimentes in der graphischen Tabelle, Kurve 1 und erhalten einen Punkt, der von einem schwarzen Kreis umgeben ist, und der gerade auf einen Punkt der Kurve fällt, die wir beim Nitrat erhalten haben.

VIII. Experimente mit Bleisulfat an Kaninchen.

Die kolloidale Lösung von $PbSO_4$ wurde aus der Lösung n/10 des $Pb(NO_3)_2$ und Na_2SO_4 gewonnen als Reagenz in Gegenwart von Gelatine. Die Lösung ist stabiler als jene von Jodid. Die gemachten Experimente haben folgende Resultate ergeben:

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in l	Zeit in		Grammnormalmolekular pro kg	Geschwindigkeit
			Minuten	Sekunden		
145	1220	0,021	4	5	0,00179	43,8
146	1270	0,021	3	00	0,00148	46

Diese beiden Experimente sind in der Kurve 1 vom kleinen Rechteck (▭) eingerahmt. Aus diesen Experimenten ergibt sich, daß $PbSO_4$ weniger giftig als alle Salze des Pb ist, die wir früher studiert haben.

IX. Experimente mit Bleikarbonat an Kaninchen.

Das kolloidale $PbCO_3$ wurde aus dem $Pb(NO_3)_2$ und Na_2CO_3 in Lösung n/10 in Gegenwart von Gelatine gewonnen. Folgendes die Resultate der gemachten Experimente:

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in l	Zeit in		Grammnormalmolekular pro kg	Geschwindigkeit
			Minuten	Sekunden		
142	1200	0,025	6	00	0,00166	28
143	1550	0,025	4	30	0,00129	28,6

1) Bei diesen kolloidalen Lösungen kann man nicht mit einer zu kleinen Geschwindigkeit experimentieren, weil sonst auf diese Weise eine zu große Menge Gelatinelösung eingeführt wird, die für sich selbst als stark hypotonisch giftig wirkt.

Die Resultate sind in der Kurve 1 mit dem Zeichen ◎ gekennzeichnet. Die Giftigkeit des $PbCO_3$ ergibt sich als fast die gleiche wie jene des $PbSO_4$.

X. Experimente mit Bleisulfid an Kaninchen.

Das PbS wurde erhalten ausgehend von kolloidalem $PbSO_4$ und indem man durch diese Lösung H_2S hindurchgehen ließ[1]. Die geringe Menge H_2SO_4, die frei wurde, wurde durch eine Lösung NaOH neutralisiert. Die folgenden Daten zeigen die Resultate der Experimente:

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in l	Zeit in		Grammnormal-molekular pro kg	Geschwindigkeit
			Minuten	Sekunden		
147	1450	0,0174	3	00	0,00124	41
148	1070	0,0174	3	50	0,00161	42

Diese Resultate sind in der Kurve 1 mit dem Zeichen △ gekennzeichnet. Man sieht, daß die Giftigkeit dieses Salzes fast die gleiche ist wie die des Sulfats und des Karbonats[2].

XI. Experimente mit Bleiphosphat an Kaninchen.

Dieses Salz wurde aus den Lösungen n/2,5 von Na_3PO_4 und $Pb(NO_3)_2$ in Gegenwart von Gelatine gewonnen.

Die Resultate eines Experimentes sind im Nachfolgenden verzeichnet und in der Kurve 1 mit ⌖ angegeben.

Protokoll-Nummer	Gewicht in g	Konzentration in l	Zeit in		Grammnormal-molekular pro kg	Geschwindigkeit
			Minuten	Sekunden		
138	1020	0,038	10	00	0,00333	33,3

Bei einem früheren Experiment war das Kaninchen nach einer Injektion von Grammnormalmolekular pro Kilogramm 0,00173 mit Geschwindigkeit = 24 nicht tot. Diese beiden Experimente beweisen klar, daß Phosphat weniger giftig ist als alle vorhergehenden Salze.

1) Das ist eines der Beispiele, aus denen man ersieht, wie das kolloidale Körnchen, auch wenn es im hohen Dispersitätsgradus bleibt, seine chemische Natur ändert.

2) In dem Laboratorium sind sehr zahlreiche Experimente von Dr. Cazzola gemacht worden und zwar mit kolloidalem PbS, die aber noch nicht veröffentlicht sind. Auch aus diesen geht hervor, daß Dosen von PbS, die molekular denjenigen überlegen sind, die den unmittelbaren Tod verursachen mit anderen Salzen, nicht zum Tode führen.

Schlußfolgerungen.

Es ist bekannt, daß die pharmakologischen und toxikologischen akuten Wirkungen der Metalle den Kationen zuzuschreiben sind, und es ist ebenfalls bekannt, daß, um die Kationen zu haben, es nötig ist, das Metall in den Zustand eines löslichen und ionisierbaren Salzes zu haben. Auf diese Weise ergibt sich die Giftwirkung des Metalls als direkt gebunden an die Löslichkeit und Ionisierbarkeit seiner Salze (ionische Konzentration). Wenn wir jetzt die Pb-Salze, die wir zuvor untersucht haben, in einer Reihenfolge nach der abnehmenden Giftigkeit aufstellen, d. h. von dem Giftigsten bis zum geringsten Giftigen, so erhalten wir eine Serie, die in der Tat beweist, daß ein enger Zusammenhang zwischen der Löslichkeit der Pb-Salze und ihrer Giftigkeit besteht.

Tabelle 5[1]).

Salze nach abnehmender Giftigkeit geordnet	Löslichkeit in Grammnormalmolekular pro l
$Pb(NO_3)_2$	0,102 687 000
$PbCl_2$	0,003 456 000
PbJ_2	0,000 128 000
$PbSO_4$	0,000 016 100
$PbCO_3$	0,000 000 628
PbS	0,000 000 359
$Pb_3(PO_4)_2$	0,000 000 016

In Wirklichkeit gibt es eine merkbare Verschiedenheit der Giftigkeit nicht in der kontinuierlichen Weise mit der Verringerung der Löslichkeit, sondern nur in Intervallen. Die Giftigkeit bleibt praktisch dieselbe, wenn man von der Löslichkeit des Nitrats (0,102 687 000) zu der des Jodids (0,000 128 000) übergeht, nimmt unvermittelt ab, wenn man von der Löslichkeit des Jodids zu der des Sulfats übergeht, aber bleibt praktisch dann wieder unverändert, wenn man von der Löslichkeit des Sulfats (0,000 016 100) zu der des Sulfids (0,000 000 359) übergeht.

Dann nimmt sie zum zweitenmal plötzlich ab, wenn man von der Löslichkeit des Sulfids zu der des Phosphats übergeht.

Wenn wir jetzt annehmen, daß die Kationen (wie wahrscheinlich) nicht für sich wirken, sondern nur insoweit sie fähig sind, eine besondere Veränderung des physikalischen und physiko-chemischen Zustandes in den fundamentalen Elementen der Zellen hervorzubringen,

1) Vgl. Scremin, Zur Jodtherapie der chronischen Bleivergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 99, S. 97.

bestehend entweder in der Bildung metallischen Albuminats (nach den ersten toxikologischen Anfassungen), oder von chemisch labilen Verbindungen, reversibel im Sinne Galeottis, oder in ionioproteischen Verbindungen im Sinne Loebs, oder auch in physiko-chemischen Bindungen (Adsorbierung), wie einige heute zu glauben geneigt sind, so findet der unmittelbar tötliche Ausgang nur dann statt, wenn ein bestimmter toxikologisch-kritischer Wert, bedingt aus einem bestimmten Verhältnis zwischen der Konzentration des Kations und der Masse der lebenden Materie im Experiment erreicht wird.

Es wird also leicht zu begreifen sein, daß man mit leicht löslichen Salzen sehr rasch zu diesem kritischen Wert gelangt, und daher gibt es eine erste Gruppe von Salzen mit einer bestimmten Giftigkeit, die für alle fast die gleiche ist (es ist die Gruppe: Nitrat, Azetat, Chlorat und Jodid); mit weniger löslichen gelangt man schwerer zu diesem Wert, und hiermit korrespondiert die zweite Gruppe von Salzen mit einer anderen Giftigkeit, nämlich ihrer eigenen, fast gleich und geringer als die ersten.

Mit anderen schließlich sehr wenig löslichen wie das Phosphat gelangt man überhaupt nur mit Schwierigkeit zu dem kritischen Wert.

Daher ergibt sich eine bei weitem geringere Giftigkeit im Vergleich zu den zuvor erwähnten Salzen.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Wien.

Zur Kenntnis der Wärmeregulation.

III. Mitteilung[1]: Über die Beziehung der Hypophyse zur Wärmeregulation.

Von

Masakadzu Hashimoto (Osaka).

(Eingegangen am 6. XI. 1923.)

Durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen sind seit dem letzten Dezennium manche interessante Tatsachen bezüglich der physiologischen Funktion der Hypophyse bekannt geworden, insbesondere über ihre Bedeutung für Wachstum und Stoffwechsel. Es liegt zurzeit nahe, daß die Hypophyse wie die Nebenniere dem Organismus als ein unbedingt lebenswichtiges Organ dient, dessen totale Exstirpation unvereinbar mit der Fortdauer des Lebens ist. Aus neueren Exstirpationsversuchen geht hervor, daß bei den hypophysektomierten Tieren eine tiefgreifende Veränderung des Stoffwechsels und eine eigenartige Hypothermie auftreten können. Auch von der klinischen Seite wurde eine auffallend niedrige Körpertemperatur in Fällen von Dystrophia adiposogenitalis beobachtet (Frankl-Hochwart, Cushing, Falta nnd Bernstein). Alle diese sowohl experimentell, als auch klinisch erhobenen Befunde weisen darauf hin, daß die Hypophyse in irgend einem innigen Zusammenhang mit der Wärmeregulation steht, so daß beim Ausfall oder bei der mangelhaften Funktion derselben eine subnormale Körpertemperatur auftreten kann. Es ist in

1) Siehe: M. Hashimoto, Fieberstudien, I. Mitteilung: Über die spezifische Überempfindlichkeit des Wärmzentrums an sensibilisierten Tieren. Dieses Arch. 1915, Bd. 78, S. 370 und II. Mitteilung: Über den Einfluß unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung des Wärmzentrums auf die Temperaturwirkungen von verschiedenen pyrogenen und antipyretischen Substanzen. Ebenda 1915, Bd. 78, S. 394.

dieser Beziehung interessant, daß nach Cushing die subnormale Körpertemperatur bei Dystrophia adiposogenitalis oder an Hunden, denen die Hypophyse operativ entfernt worden ist, und zwar nur der Vorderlappen, durch Injektion des Hypophysenextraktes zu beseitigen ist, während Falta und Bernstein dasselbe nur bei einem Falle von hypophysärer Insuffizienz beobachten konnten.

Vassale und Sacchi beobachteten gleichfalls, daß die Hypothermie, welche nach partieller Zerstörung der Hypophyse durch Chromsäure eintrat, durch hypodermale Einverleibung des Rinderhypophysenextraktes fast bis zur Norm zurückgebracht wurde; doch ist die Operationstechnik dieser Autoren nicht einwandfrei und muß zurzeit als unbrauchbar betrachtet werden. Dagegen fanden Jacobj und Römer, daß die durch Injektion reizender Substanz in den III. Hirnventrikel bedingte Temperatursteigerung durch intraventrikulares Einbringen des Hypophysenbreies ganz rasch unterdrückt wird, und daß eine mehrere Tage anhaltende Hyperthermie sich nach operativer Schädigung der Hypophyse oder nach Unterbrechung der Verbindung zum Infundibulum und Ventrikel einstellen soll. Die Autoren nehmen an, daß die Hypophyse deswegen für die Wärmeregulation von Bedeutung sei, weil ihr wirksames Hormon, welches in die Lymphspalte des Ventrikels ausgeschieden wird, die Ernährung und somit Funktion verschiedener den Ventrikel umgebenden, die Wärmeabgabe und -produktion beherrschenden nervösen Apparate besorgt, indem es auf die Gefäße des Plexus und Ventrikels einwirkt. Nach Fleischmann und Döblin unterdrücken die Hypophysenextrakte sowie Hinterlappenpräparate Adrenalin-, Kochsalz-, sowie Wärmestichfieber und wirken nach Bauer ebenso erniedrigend auch auf die normale Körpertemperatur ein. Diese Angaben von den letzteren Autoren bestätige ich auch, wie es in der I. Mitteilung (S. 47—49) berichtet worden ist. Aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß die Hypophyse im physiologischen Zustand eine den Wärmetonus herabsetzende Wirkung ausübt, so daß durch Ausfall der Hypophysenfunktion, wie z. B. nach der Exstirpation, eine gewisse Hyperthermie auftreten muß, wie es Jacobj und Römer angeben. Diese Anschauung steht aber im Widerspruch mit den oben erwähnten Beobachtungen von Cushing, Vassale und Sacchi, in denen die Hypophysenexstirpation stets eine subnormale Körpertemperatur bedingt und diese durch Injektion des Hypophysenextraktes oder Vorderlappenextraktes beseitigt werden kann. Es liegt daher das Problem zurzeit noch nicht eindeutig geklärt vor uns, in welchem Sinne die Hypophyse von Bedeutung für die Wärmeregulation sei.

Außerdem ist die subnormale Körpertemperatur nach der Hypophysenexstirpation bisher ohne weiteres als eine Folge des herabgesetzten Stoffwechsels betrachtet und nicht weiter verfolgt worden.

Bei dieser Sachlage schien es uns lohnend zu sein, der Frage über die Beziehung der Hypophyse zur Wärmeregulation näher zu treten, eingehend die Körpertemperatur und die Fieberfähigkeit der Tiere nach der Hypophysenexstirpation vermittels einer einwandfreien Operationsmethode zu studieren und dabei festzustellen, ob die Temperaturänderung nach der Exstirpation wieder durch Injektion der verschiedenen Hypophysenextrakte beseitigt werden kann.

Auf Anregung des Herrn Professor Hans Horst Meyer unternahm ich folgende Versuche:

Operationstechnik.

Zur Exstirpation der Hypophyse wurde am häufigsten der Weg zu derselben von der Schädelbasis durch die Mundhöhle gewählt (bukkale Methode). Demgegenüber gab Paulesco ein neues, besseres Verfahren für die Hypophysektomie an, indem er den Zugang zur Hypophyse von der Seite her unterhalb des Temporallappens sucht (intrakranielles Verfahren). Seither benutzten viele Experimentatoren (Biedl und Silbermark, Cushing und seine Mitarbeiter) stets diese intrakranielle Methode und betonten ausdrücklich, daß diese Operationsmethode am besten brauchbar ist, weil dadurch die Hypophyse leicht ins Gesichtsfeld gebracht und etwaige Infektionsgefahr oder Nebenverletzung beträchtlich verringert werden kann, während Aschner noch die bukkale Methode als sehr brauchbar empfiehlt. Die intrakranielle Methode wurde bisher nur an Hunden und Katzen angewandt, aber noch nicht an Kaninchen. Gley zerstörte die Hypophyse zwar an Kaninchen von oben her durch das Zwischenhirn, aber alle seine Versuche mißlangen. Zu unseren Versuchen benutzten wir hauptsächlich Kaninchen, weil die Temperaturmessung bei diesen Tieren weit bequemer ist als bei Hunden oder Katzen, aber auch eine Anzahl Katzen wurde zur Kontrolle operiert. Die bukkale Methode erwies sich an Kaninchen kaum verwendbar, weil eine fast unstillbare, starke Sinusblutung an der Hirnbasis und auch Raummangel des Operationsfeldes die Exstirpation der Hypophyse sehr erschwert, sogar unmöglich macht. Deshalb benutzten wir in allen unseren Versuchen prinzipiell dieselbe intrakranielle Methode, wie es von Paulesco, Biedl und Cushing angegeben ist. Die Trepanation wurde aber nicht auf beiden Seiten des Schädels, sondern nur auf einer Seite ausgeführt,

da eine einseitige, ziemlich ausgedehnte Trepanationsöffnung schon genügend war, eine gewisse Dislokation des Gehirns zu ermöglichen und außerdem die Gefahr einer Gehirnhernie geringer war, als bei der beiderseitigen Trepanation.

Unsere Operationstechnik ist folgende:

Zunächst wird das Kaninchen in Äthernarkose auf einem elektrisch heizbaren Operationstisch in der Bauchlage aufgebunden, und der Kopf des Tieres wird vollständig unbeweglich fixiert mittels eines besonders konstruierten Kopfhalters, welcher den Kopf nur am Nasenrücken und Nacken festhält, so daß die ganze Schädeldecke ganz frei bleibt. Die Kopfhaare werden dann rasiert von der Scheitelgegend bis zum linken Schläfenteil. Die Kopfhaut wird in der Sagittallinie vom frontalen Ende des Stirnbeins bis zur Lamdanaht durchschnitten, beide Hautlappen stumpf von der Unterlage abpräpariert und mittels Schieberpinzetten nach beiden Seiten auseinander gezogen. Auf der linken Schläfengegend durchbohrt man nun sorgfältig den Schädelknochen mittels eines kleinen Trepans unter Vermeidung von Gefäß- und Hirnverletzung. Von diesem kleinen Trepanationsloch ausgehend wird die linke Hälfte des Schädeldaches mit einer kleinen Knochenzange stückweise abgemeißelt, und zwar oben bis 1 cm lateralwärts von der Sagittallinie, unten bis oberhalb des Kiefergelenkes, hinten bis dicht vor die Lambdanaht, also vor die Ansatzstelle der Okzipitalmuskeln, vorn bis ein wenig hinter dem vorderen Ende des Arcus zygomaticus. Bei dieser Manipulation muß man äußerst vorsichtig vorgehen, da sonst leicht Gefäß- und Sinusverletzungen, außerdem Gehirnverletzungen eintreten können. Dann wird die weiche Hirnhaut mit einer gebogenen Nadel abgehoben, mittels einer gebogenen kleinen Schere aufgeschnitten und die so entstandenen Lappen seitlich mit feinen Fadenschlingen umgeschlagen. Sodann führt man vorsichtig einen gebogenen, mäßig dicken Finder entlang der Schädelgrube zwischen Hirnhaut und Temporallappen hinein, um diesen Temporallappen bis zur Hirnbasis von der Hirnhaut abzulösen. Nach dieser Ablösung sieht man mehr oder weniger klare Zerebrospinalflüssigkeit herausfließen. Nun führt man entlang diesem Finder einen ziemlich dicken, mäßig breiten und biegsamen Spatel, welcher der Form der Schädelgrube angepaßt umgebogen ist, langsam zwischen Temporallappen und Hirnhaut fast bis zum linken Rand der Sattelgrube hinein, hält denselben mit linker Hand fest und hebt ihn dann ganz langsam und vorsichtig nach oben und medianwärts, so daß man dank der Dislokation der Hirnbasis nach oben und medianwärts direkt alle Gebilde an der Hirnbasis und die Sattelgrube bei guter Beleuchtung sehen kann. Die Hypophyse und der dünne membranöse Hypophysenstiel liegen jetzt vor den Augen des Operateurs und sind jedem Eingriff leicht zugänglich. Zuerst wird der Hypophysenstiel mittels eines kleinen häkchenförmigen Messers dicht an der Zwischenhirnbasis abgeschnitten. Dann führt man einen kleinen, besonders konstruierten, rechtwinklig gestielten scharfen Löffel mit rechter Hand entlang dem Spatel bis zur Sattelgrube hinein, indem der scharfe Rand dieses Löffels nach unten gerichtet wird. Nun drückt man diesen Löffel leicht auf die Sattelgrube und dann dreht man denselben etwa 180° herum, um die

Hypophyse in toto auszukratzen, indem man dabei den Winkel des Löffelkopfes mit dem darüber liegenden Spatel berühren läßt und diese Berührungsstelle als Stützpunkt bei der Drehung des Löffels benutzt. So kommt die ganze Hypophyse mit dem Löffel aus der Sattelgrube heraus; diese wird herausgenommen, indem man den Löffel wieder entlang dem Spatel herauszieht. Nach dieser Auskratzung tritt eine Blutung auf, welche durch einfache Wattetamponade gestillt werden kann; in den günstigen Fällen ist die Blutung äußerst gering. Wenn die Auskratzung zu stark ausgeführt wird, so tritt stets eine starke Blutung ein, welche sehr schwer stillbar ist und bei dem betreffenden Kaninchen sofort oder einige Stunden nach der Operation zum Tode führen kann. Nach dieser Operation muß man stets um strenge Blutstillung besorgt sein. Dann reinigt man die Schädelgrube mit kleinen Wattetupfern, und die Sattelgrube selbst wird mit Zement oder Wattetampon fest ausgefüllt, so daß die Nachblutung von dieser Stelle nicht zustande kommen kann. Die Hirnbasis wird nun vorsichtig wieder in die ursprüngliche Lage reponiert und mit steriler körperwarmer 0,9%iger Kochsalzlösung abgetupft. Dann wird der Temporallappen wiederum mit der Hirnhaut bedeckt. Nur in seltenen Fällen kann man die Hirnhautnaht anlegen, da die Haut leicht zerreißbar ist. Endlich wird die Kopfhaut genäht. Diese ganze Operation wird unter strengen aseptischen und antiseptischen Maßregeln ausgeführt.

Die Dauer der Operation betrug bei mir etwa 30—40 Minuten. Die Schwierigkeiten bei dieser Operation bestehen darin, daß man einerseits Gefäßverletzung beim Abheben der Hirnbasis mittels des Spatels, andererseits zu starken Druck des Löffels auf die Sattelgrube vermeiden muß. Dazu ist es notwendig, daß der Kopf des Kaninchens vollständig fixiert wird und der Operateur stets mit gestütztem Arm operiert.

Trotz zahlreicher Vorversuche verlor ich etwa ein Drittel unter 158 Kaninchen in den eigentlichen Exstirpationsversuchen wegen starker Blutung oder Gehirnverletzung bei der Operation. Von den übrigen, gut gelungenen Operationen verlor ich wieder etwa die Hälfte durch Nachblutung oder nachherige Hirnverletzung, wie z. B. durch Anstoßen des Tieres an die Käfigwand. Somit konnten wir nur etwa ein Drittel aller Versuchstiere, d. h. 56 an Zahl, zu unserer Betrachtung heranziehen. Bei der Stieldurchtrennung verhielt es sich ebenso; nur 10 unter 27 Kaninchen konnten zu unserer Beobachtung dienen. Dagegen ist die Operation bei Katzen viel leichter als bei Kaninchen, weil das Gehirn weniger weich ist und eine Nachblutung nur ausnahmsweise eintritt, abgesehen von starker diffuser Knochenblutung während der Trepanation, welche jedoch durch vorübergehende Anlegung der Carotisschlingen vermieden werden kann. Das operierte Tier ließen wir immer in einer mit Holzwolle beschickten Kiste ruhig liegen. Nach 10—20 Minuten erwachte das Kaninchen aus der Narkose und nahm gewöhnliche Körperstellung ein.

I. Die Temperaturänderungen und die Lebensdauer der Tiere nach der Hypophysektomie und Stieldurchtrennung.

In bezug auf die Temperaturänderung nach der totalen Exstirpation der Hypophyse wurde bereits von vielen Experimentatoren (Paulesco, Aschner, Cushing und seinen Mitarbeitern) angegeben, daß solche Tiere eine subnormale Körpertemperatur aufweisen, wenn auch der Grad dieser Temperaturerniedrigung je nach der Tierart ziemlich verschieden ist. Da aber die genannten Autoren nicht eingehend diese Temperaturänderung selbst untersucht haben, ist es zuerst von Interesse, die Körpertemperatur nach der Hypophysektomie bzw. Stieldurchtrennung genau zu verfolgen. Speziell zu diesem Zwecke wurden zehn Kaninchen und drei Katzen verwendet. Zur Vermeidung möglicher Fehlerquellen wurden alle Versuchstiere stets unter gleichen Bedingungen zum Versuche gebraucht. Das Kaninchen wurde mit getrocknetem Hafer und grünen Kohlblättern gefüttert, die Katze mit Kaldaunen (Rindermagen), und in einem gleichmäßig erwärmten Versuchszimmer (19—20,5° C.) gehalten. Während der Operation wurde das Tier ebenso auf einem körperwarm geheizten Tisch aufgebunden, so daß eine Abkühlung des Tierkörpers während der Operation genügend vermieden wurde. Die Körpertemperatur wurde stets mittels eines Tierthermometers rektal gemessen. Die anderen Tiere, welche zu Injektionsversuchen verwendet wurden und in den nachfolgenden Kapiteln besprochen werden, wurden hier auch berücksichtigt, allerdings nur während der Zeit, da noch keine Injektion vollführt worden war. Nach dem Tode wurden die Tiere obduziert. Solche Tiere, bei denen große Blutung oder Hirnverletzung konstatiert worden ist, wurden aus dem Bereich der Betrachtungen, welche dieser Mitteilung zugrunde liegen, ausgeschaltet, da eine Temperaturänderung in solchen Fällen auch unabhängig von der Hypophysenexstirpation entstanden sein könnte. Diejenigen Tiere, welche während der Operation einen mehr oder weniger intensiven Blutverlust erlitten, wurden auch ausgeschaltet, weil der Blutverlust selbst die Wärmeregulation beeinflussen könnte. Es wurden nur diejenigen Tiere in Betracht gezogen, an welchen durch die Sektion konstatiert worden ist, daß einerseits die Hypophyse total exstirpiert war und andererseits sicher keine Blutung und Hirnverletzung stattgefunden hatten. Der III. Ventrikel war oft mehr oder weniger geöffnet; aber diese Öffnung war nicht weit und fast in allen Fällen mit einem kleinen Blutpfropf verschlossen.

Alle Kaninchen zeigten nach der Hypophysenexstirpation übereinstimmend eine auffallend niedrige Körpertemperatur. Diese Tempe-

raturerniedrigung manifestierte sich schon kurz nach der Operation und am nächsten Tage (etwa 18—24 Stunden nach der Operation) zu 35—29° C; kurz vor dem Tode erreichte die Körpertemperatur 24—27° C, sogar nicht selten beinahe Zimmertemperatur. Die Schnelligkeit dieser Temperaturänderung aber war bei einzelnen Tieren ziemlich verschieden. Es ist dabei bemerkenswert, daß die hypophysektomierten Tiere trotz so niedriger Körpertemperatur keine Lähmungserscheinung zeigten: Die Tiere saßen meistens sehr ruhig im Käfig, bewegten sich aber auch ab und zu; sie reagierten sehr prompt auf sensible Reizung, wie z. B. beim Kneifen des Ohres oder Schwanzes oder beim Nadelstich mit Schreien sowie Abwehrbewegungen. Es wurde aber nie ein Krampf beobachtet; wenn krampfhafte Bewegungen sich äußerten, so hatte stets eine mehr oder weniger ausgedehnte Nachblutung stattgefunden. Die Atmung war in den meisten Fällen sehr langsam und oberflächlich; nicht sehr selten war ein sehr unregelmäßiges, zeitweise aussetzendes Atmen, wie das sog. Cheyne-Stockessche, zu beobachten. Die Ohrgefäße waren haarfein verengt, wie es bei fiebernden Kaninchen der Fall ist, so daß die Ohren sich dementsprechend sehr kalt bis eiskalt anfühlten. Außerdem wurde von uns festgestellt, daß der Blutdruck bei hypophysektomierten Tieren nicht erniedrigt ist, sondern in der fast normalen Höhe (97—100 mm Hg) steht (siehe V. Kapitel dieser Mitteilung). Dieses Verhalten spricht zweifellos dafür, daß keine Gefäß- und Herzlähmung nach der Hypophysektomie eintritt, und weiter, da die obenerwähnte Veränderung der Ohrgefäße und der Atemfrequenz auf eine beträchtliche Verminderung der Wärmeabgabe hinweisen, daß die subnormale Körpertemperatur der Tiere auf eine Einschränkung der Wärmeproduktion zu beziehen ist. Aschner konstatierte an hypophysenlosen Hunden, analog wie Eppinger, Falta und Rudinger an Schilddrüsenlosen, daß der Eiweißumsatz um $1/3$ bis gegen $1/2$ der Norm herabgesetzt ist und der Sauerstoffverbrauch ebenso erheblich geringer gegenüber der Norm ist. Dieser Befund spricht dafür, daß die Wärmeproduktion tatsächlich durch den Ausfall der Hypophysenfunktion eingeschränkt wird.

Die operierten Tiere fraßen meist gar nichts, oder höchstens sehr wenig. Diese Tiere lagen meistens $1/2$—1 Stunde vor dem Tode komatös danieder und gingen so ganz allmählich, ähnlich wie beim Einschlafen, zugrunde. Die Cachexia hypophyseopriva wurde in den Fällen deutlich konstatiert, in denen die hypophysektomierten Tiere über 2 Tage lebten.

Bei der näheren Betrachtung der Körpertemperatur nach der totalen Exstirpation der Hypophyse fanden wir zwei Typen der Temperaturänderung. Der eine Typus besteht darin, daß die Körpertemperatur, welche während der Operation durch Äthernarkose mehr oder weniger erniedrigt ist, nach vorübergehender Rückkehr beinahe zur Norm, wieder weiter allmählich fortschreitend sinkt. Beim anderen Typus wird die durch Narkose herabgesetzte Körpertemperatur nicht nur wieder bis zur normalen Höhe zurückgebracht, sondern weiter über die Norm (etwa um 1—1,2° C) gesteigert. Dieser Fieberanstieg dauert aber nur kurze Zeit; dann aber beginnt sich die Temperatur weiter zu erniedrigen, so daß sie ausnahmslos am nächsten Tage nach der Operation, manchmal aber schon nach einigen Stunden, subnormal wird und mit der Zeit immer weiter sinkt.

Dieser zweite Typ trat nur in $^1/_4$ der Fälle unter 56 Kaninchen auf, während die übrigen $^3/_4$ dem ersten Typus angehörten. Aber bei Tieren, wo die Operation mißlungen war, namentlich dort, wo die Exstirpation der Hypophyse wegen Blutung sehr erschwert war und so Manipulationen mit Wattetampon wiederholt erneuert werden mußten, kam ausnahmslos eine Hyperthermie vor, welche 41—42° C, sogar 43° C erreichte, aber schon am nächsten Tage nach der Operation nicht mehr zu sehen war und von einer subnormalen Körpertemperatur ersetzt wurde. Da die Erniedrigung der Körpertemperatur durch die Narkose und ihre Wiederherstellung von der Tiefe der Narkose abhängig ist, könnte der erste Typus möglicherweise dadurch entstanden sein, daß der Fieberanstieg des zweiten Typus einfach durch die Narkosewirkung unterdrückt worden ist. Aber bei unseren Versuchen erwachten alle Tiere aus der Narkose, wie oben gesagt, in 10—20 Minuten nach der Operation, so daß hier kaum ein nennenswerter Unterschied in der Tiefe der Narkose anzunehmen ist. Deswegen ist es sehr unwahrscheinlich, daß die Narkose selbst den ersten Typus bedingt. Andererseits ist es wohl denkbar, daß die Zwischenhirnbasis während der Operation mehr oder weniger gereizt wird, und daß die Temperaturerhöhung beim zweiten Typus auf diese mechanische Reizung oder eine Abkühlung der Zwischenhirnbasis zurückgeführt werden kann, da am Kaninchen nach Isenschmidt und Schnitzler das Tuber cinereum an dieser Stelle das wichtigste Zentralorgan für Wärmeregulation sein soll. In unseren diesbezüglichen Kontrollversuchen, bei denen an acht Kaninchen zwar alle Manipulationen zur Hypophysektomie auf genau dieselbe Weise ausgeführt wurden, aber nur nicht die Hypophyse selbst oder der Stiel derselben berührt wurden, zeigte sich ebenso häufig, nämlich an

zwei Tieren, eine gewisse Hyperthermie, wie bei den hypophysektomierten Tieren, was darauf hinweist, daß dieser Fieberanstieg unabhängig von der Hypophysenexstirpation oder Stieldurchtrennung ist. Dieser Befund sowie das oben erwähnte ausnahmslose Auftreten der Hyperthermie bei mißlungenen Operationen spricht für die Richtigkeit unserer letzten Vermutung. Daraus geht hervor, daß die kurz nach der Hypophysenexstirpation eintretende Hyperthermie entgegen Jacobj und Römer nicht als eine spezifische Ausfallserscheinung, sondern daß die Hypothermie allein als eine echte Ausfallserscheinung durch Mangel des Hypophysensekretes bedingt, aufzufassen ist. Allerdings ist hier zu betonen, daß wir niemals eine einige Tage dauernde Hyperthermie, wie es diese Autoren angeben, konstatiert haben.

Die Lebensdauer.

Erwachsene Tiere lebten nach der totalen Hypophysenexstirpation 1—3 Tage, während junge Tiere etwas länger (3—5 Tage) am Leben blieben. Bei den letzteren trat die Cachexia hypophyseopriva deutlich hervor. Daß die Hypophysenexstirpation für sich selbst eine Todesursache ist, zeigen eindeutig die zuletzt erwähnten Kontrollversuche. Diese Kontrolltiere lebten weiter ohne irgendeine merkliche Störung: Das Körpergewicht war zwar nach der Operation herabgesetzt, aber nach 1 Woche wurde es wieder zur früheren Höhe gebracht. Die Tiere fraßen gleich nach dem Erwachen aus der Narkose. Diese Kontrollversuche liefern uns einen sicheren Anhaltspunkt dafür, daß das Kaninchen gut den Eingriff unserer Operationsmethode vertragen kann, wenn nur dabei die Hypophyse oder der Stiel derselben geschont ist. Zugleich ist es dadurch festgestellt, daß die Hypophyse tatsächlich ein unbedingt lebenswichtiges Organ des Kaninchens sein muß, dessen totale Exstirpation stets den Tod verursacht. Dieser Befund, daß die Hypophyse dem Organismus für die Erhaltung des Lebens unbedingt notwendig ist, stimmt mit den Resultaten früherer Forscher an Hunden und Katzen (Cushing und seine Mitarbeiter, Paulesco, Biedl u. a.) gut überein. Ebenso spricht es entschieden gegen die Vermutung Aschners, nach welcher der tödliche Ausgang nach der Hypophysektomie auf eine Verletzung des Tuber cinereum, wo lebenswichtige Vagus- und Symathikusbahnen vorkommen, zu beziehen sei. Wie Biedl bereits mit Recht gegen Aschner ausgesprochen hat, dürfte die Fehlerquelle in der diesbezüglichen Untersuchung von Aschner darin liegen, daß dieser die Pars intermedia ausgelassen hat, welche nicht ein einschichtiger Epithelsaum ist, sondern eine breite, den

Hypophysenstiel rings umgebende und gerade in ihren der Hirnbasis anliegenden Teilen kolbenförmig verdickte Epithelschichte bildet.

Zur Beurteilung der Lebenswichtigkeit der Hypophyse müßte man aber noch ein anderes Moment berücksichtigen, nämlich daß bei der Hypophysenexstirpation bzw. Stieldurchtrennung der III. Hirnventrikel mehr oder weniger geöffnet und so ein gewisser Verlust der Zerebrospinalflüssigkeit verursacht wird. Dies tritt besonders an Hunden und Katzen auf. Aber an Kaninchen gibt es weniger Gefahr, die Zerebrospinalflüssigkeit dadurch zu verlieren, weil bei diesen Tieren die unvermeidliche, aber ganz kleine Öffnung des Ventrikels an der Hirnbasis schon während der Operation mit kleinem Blutgerinnsel völlig geschlossen wird. Nur im Moment der Eröffnung des Hirnventrikels pflegt eine ganz geringe Menge Zerebrospinalflüssigkeit herauszufließen, aber sonst nichts. Außerdem zeigen unsere eigenen, anderweitigen Untersuchungen, bei denen eine Stichkanüle durch Trepanationsöffnung in den III. Hirnventrikel hineingestochen wurde, so daß die Zerebrospinalflüssigkeit durch die Kanüle hinausfließen kann, daß ein geringer Abfluß bzw. Verlust der Zerebrospinalflüssigkeit sicher nicht lebensgefährlich ist, weil solche Tiere mit der Stichkanüle 2—3 Wochen oder noch länger lebten (s. die vorangehende II. Mitteilung).

Es ergibt sich daraus, daß die Eröffnung des III. Hirnventrikels bei Kaninchen das Leben nicht besonders gefährdet und deshalb nicht den rasch eintretenden letalen Ausgang nach der Hypophysektomie verursachen kann.

Die Durchtrennung des Hypophysenstieles.

Zum Vergleich mit der Hypophysenexstirpation wurde an zehn Kaninchen der Hypophysenstiel unter genau derselben Operationsanordnung wie bei der Exstirpation durchtrennt. Die zum Versuche verwendeten Tiere waren teils junge (Körpergewicht 850—1100 g), teils erwachsene (Körpergewicht 1300—1700 g). Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen.

Man ersieht aus dieser Versuchsreihe, daß die Tiere nach der Stieldurchtrennung ebenso wie bei der Hypophysenexstirpation immer sterben. Es ist aber bemerkenswert, daß die Tiere gegenüber den hypophysektomierten etwas länger (3—7 Tage) leben konnten. Die Symptome, welche auf das Ausbleiben der Hypophysenfunktion zu beziehen sind, namentlich die Trägheit der Bewegung, leichte Apathie und Anorexie, fortschreitende Abmagerung und Entkräftung bzw. Erschöpfung, kurz als Cachexia hypophyseopriva zusammengefaßt,

treten viel langsamer, aber schließlich deutlicher auf als bei der Hypophysenexstirpation. Die Temperaturänderung trat auch langsamer und milder ein, bis sich endlich ebenso eine auffallend niedrige Körpertemperatur einstellte.

Die nachweisbare Temperatursenkung erschien in den meisten Fällen am 2., sogar 3. Tage und verstärkte sich dann weiter allmählich bis 24—27° C. Das Körpergewicht nahm beträchtlich ab (im Verlauf von 3—7 Tagen um etwa 250—300 g). Die Tiere fraßen in den ersten Tagen nach der Operation oft ziemlich gut, später gar nichts.

Bei diesen Tieren mit Stieldurchtrennung sieht man ebenso zwei Typen der Temperaturänderung, wie oben erwähnt bei den hypophysektomierten Tieren, nämlich allmähliche Senkung der Körpertemperatur ohne und mit einer vorangehenden geringen Temperatursteigerung. Aus dem schon oben erwähnten Grunde dürfen wir jedoch diesem Fieberanstiege keine große Bedeutung zuschreiben. Alle zehn Versuchstiere wurden der genauen Obduktion unterworfen und dabei festgestellt, daß der Hypophysenstiel hoch oben, dicht an der Hirnbasis vollkommen abgetrennt und keine Nachblutung oder Gehirnverletzung vorhanden war. Andere Tiere, an welchen die Operation mißlungen war oder eine Nachblutung sowie Hirnverletzung stattfand, wurden von unserer Betrachtung ausgeschlossen.

Diese Versuche zeigen uns, daß die Stieldurchtrennung an Kaninchen ebenso lebensgefährlich ist, wie die totale Exstirpation der Hypophyse, die Tiere überleben 3—7 Tage lang und zeigen ebenso eine subnormale Körpertemperatur, wenn sie auch langsamer auftritt. Dieser Befund steht mit den Resultaten von Paulesco und anderen Experimentatoren an Hunden und Katzen in gutem Einklang. Dagegen gelangt Morawski bei seinen nach der Methode von Karplus und Kreidl an drei Affen ausgeführten Versuchen zu dem Schluß, daß diese Tiere die vollständige Durchtrennung des Hypophysenstieles sehr gut vertragen und dieser Eingriff wenigstens beim erwachsenen Tiere kein besonderes Symptom nach sich zieht. Es gelang ihm jedoch nicht, Katzen nach der Stieldurchtrennung am Leben zu erhalten. Morawski erklärte diesen Unterschied damit, daß beim Affen die Stieldurchtrennung nicht notwendigerweise zur Eröffnung des III. Hirnventrikels führt, wie bei Katzen und Hunden. Kaninchen sterben aber, wie oben gesagt, einerseits an den Folgen der Operation auch dann, wenn der III. Ventrikel nicht eröffnet ist, andererseits ist die Eröffnung selbst mittels einer Stichkanüle nicht lebensgefähr-

lich. Deswegen möchten wir gegen Morawski behaupten, worauf Biedl schon aufmerksam gemacht hat, daß nicht die Ventrikeleröffnung, sondern die anatomischen Verhältnisse der Pars intermedia maßgebend für den Effekt der Stieldurchtrennung seien.

Die Hypophysenexstirpation an Katzen.

Zum Vergleich mit den Versuchsresultaten an Kaninchen haben wir die Hypophysenexstirpation weiter an sechs Katzen (drei erwachsenen und drei jungen) ausgeführt. Die Operationsmethode war dieselbe wie bei Kaninchen. Die totale Exstirpation der Hypophyse bedingte auch an diesen Versuchstieren stets den tötlichen Ausgang. Drei Katzen gingen schon innerhalb 24 Stunden nach der Operation zugrunde, so daß die Temperaturänderung nicht genügend beobachtet werden konnte, drei andere lebten aber 3—4 Tage nach der Hypophysektomie. Diese saßen meistens sehr ruhig und hatten keine Eßlust. Sie wurden mittels Schlundsonde ernährt (30—40 ccm Kuhmilch täglich). Sie zeigten zwar keine Lähmungserscheinung, aber die Bewegung war etwas ungeschickt und ataktisch; trotz der künstlichen Nahrungszufuhr zeigten sie starke Abmagerung und Entkräftung. Die Körpertemperatur war bald nach der Operation deutlich herabgesetzt, und zwar um 1—1,5° C. Diese subnormale Körpertemperatur blieb ziemlich konstant in der Höhe von 36—37° C, während die normale Körpertemperatur der betreffenden Tiere vor der Operation im Bereich von 38—39° C schwankte. Kurz vor dem Tode sank die Körpertemperatur ganz rapid weiter bis zu 33° C, selten 32° C. Bei Katzen wurde aber niemals eine so niedrige Körpertemperatur (24—27° C) beobachtet wie bei Kaninchen; schon die Körpertemperatur von 34° C kann als ein sicheres Zeichen für baldigen Eintritt des Todes angesehen werden. Diese Versuche führen uns zu dem Schluß, daß auch bei Katzen die totale Exstirpation der Hypophyse den Tod herbeiführt, und die Körpertemperatur nach dieser Operation deutlich erniedrigt wird, obwohl die Temperatursenkung nicht so auffallend wie beim Kaninchen ist.

II. Störungen der Wärmeregulation der hypophysektomierten Kaninchen bei Erwärmung und Abkühlung.

Durch die vorangehenden Versuche wurde festgestellt, daß die hypophysektomierten Tiere stets eine auffallend niedrige Körpertemperatur aufweisen. Nun ist es auch von Bedeutung, zu prüfen, wie sich die subnormale Körpertemperatur der hypophysektomierten

Kaninchen gegenüber der Erwärmung bzw. Abkühlung des Tierkörpers verhält. Man kann durch solche Versuche ersehen, inwieweit die Wärmeregulation durch die totale Hypophysenexstirpation gestört ist.

Zu diesem Behufe wurde einer Reihe Kaninchen, acht an der Zahl, die Hypophyse exstirpiert und die Tiere am nächsten Tage nach der Operation für die weiteren Versuche verwendet. Um zu entscheiden, ob eine etwaige Störung in der Wärmeregulation wirklich auf die Hypophysenexstirpation zu beziehen sei, wurden an einer anderen Reihe von vier Kaninchen ganz dieselben Manipulationen, nämlich Trepanation, Eröffnung der Hirnhaut und Lockerung der Hirnbasis, unter der peinlichsten Vermeidung einer etwaigen Verletzung am Stiel, sowie an der Hypophyse ausgeführt, und diese Tiere wurden ebenso am nächsten Tage nach der Operation weiter untersucht. Zur künstlichen Erwärmung diente ein großer, mit gläsernen Seitenwänden versehener Wärmekasten, in welchen von unten her fortwährend durch Gasflammen erwärmte, feuchte Luft, gemischt mit Zimmerluft, hineinströmt. Die Temperatur betrug in diesem Wärmekasten etwa 30—36° C. Zur Abkühlung wurden die Tiere 5—10 Minuten lang ins kalte Bad (15—19° C) eingetaucht, dann nach dem Abtupfen mit einem trockenen Tuch eingewickelt gehalten. Während und nach diesen Manipulationen wurde die Körpertemperatur rektal in einem bestimmten Zeitintervall gemessen. Es ergab sich, daß die Körpertemperatur nach der Hypophysenexstirpation in weitem Maße abhängig von der äußeren Temperatur ist, ähnlich wie bei poikilothermen Tieren. Bei den hypophysektomierten Tieren, welche schon eine subnormale Körpertemperatur (27—33° C) zeigten, wurde die Körpertemperatur durch Erwärmung (30—36° C) im Verlauf von 4—5 Stunden bis zu 33,5 bis 40,3° C gesteigert, während die Kontrolltiere unter den gleichen Bedingungen keine oder höchstens geringe Temperatursteigerung, kaum einige Zehntel Grad, aufwiesen. Durch die Abkühlung mittels eines 5—10 Minuten langen, kalten Bades (15—19° C) wurde die Körpertemperatur beträchtlich, nämlich um 2,5—3,5° C, herabgesetzt und dann weiter immer mehr erniedrigt, obwohl bei den Kontrolltieren das gleiche Verfahren keinen Temperaturabfall oder höchstens eine sehr geringfügige (0,3° C), nur vorübergehende Temperatursenkung hervorbringen konnte.

An den Kontrolltieren erweiterten bzw. verengerten sich die Ohrgefäße stark bei der künstlichen Erwärmung bzw. Abkühlung des Körpers, so daß die Ohren dementsprechend sich sehr warm

bzw. kalt anfühlten. Die Atmung war auffallend beschleunigt bei der Erwärmung und dagegen stark verlangsamt und oberflächlich bei der Abkühlung. Während alle diese Gegenregulationsmechanismen bei den Kontrolltieren stets regelmäßig und prompt auftraten, war es nicht der Fall bei den hypophysektomierten Tieren. Bezüglich der Ohrgefäße trat keine merkliche Veränderung bei der Abkühlung ein, wohl weil sie, wie oben erwähnt, schon bei der Zimmertemperatur maximal kontrahiert sind. Die Atmung ist ebenso schon bei der Zimmertemperatur auffallend verlangsamt; wir konnten aber nicht sicher konstatieren, daß diese Verlangsamung weiter durch Abkühlung zunimmt. Bei der Erwärmung trat ebenso keine deutliche Veränderung bezüglich der Atmung und Gefäßweite auf, solange die Körpertemperatur niedrig blieb. Erst mit der Herstellung beinahe normaler Körpertemperatur durch Erwärmung wurden Gefäßerweiterung und Beschleunigung der Atemfrequenz merklich, und zwar immer stärker mit weiterer Zunahme der Körpertemperatur. Alle diese Versuchsresultate lassen uns schließen, daß die physikalische Wärmeregulation, d. h. die Regelung der Wärmeabgabe bei den hypophysektomierten Tieren, noch erhalten zu sein scheint, obwohl vermutlich nicht so vollkommen wie normal, und deswegen die Wärmeregulationsstörung dieser Tiere gegenüber der Erwärmung und Abkühlung auf die Störung der chemischen Wärmeregulation, d. h. der Regelung der Wärmeproduktion, zurückgeführt werden muß, ebenso wie die subnormale Körpertemperatur, wie früher erörtert, auf eine unkompensierte Einschränkung der Wärmeproduktion zu beziehen ist.

Da nun besonders die Regulation der Wärmeproduktion auf das Vorhandensein eines Zentrums hinweist, wie es H. Meyer[1]) mit Recht hervorhebt, läßt uns die Störung derselben eine Funktionsherabsetzung der Zentralregulation vermuten. Wir meinen damit eine Erregbarkeitsänderung des Wärmzentrums, welches schon in der I. sowie II. Mitteilung dieser Arbeit behandelt worden ist. Deswegen untersuchten wir weiter, wie sich die Erregbarkeit dieses Zentrums an den hypophysektomierten Tieren verhalte, worüber die Rede im folgenden Kapitel sein wird.

Boldyreff fand, daß an schilddrüsenlosen Hunden und Katzen eine dem hier erwähnten Befunde sehr ähnliche Störung gegenüber der Erwärmung bzw. Abkühlung des Tierkörpers eintritt. Es läßt sich vermuten, daß die Schilddrüse eine ähnliche Beziehung zur Wärmeregulation wie die Hypophyse haben kann.

---

1) H. H. Meyer, Theorie des Fiebers und seiner Behandlung. Verhandl. d. deutschen Kongresses für innere Medizin 1913, Bd. 30, S. 16.

III. Die Fieberfähigkeit der hypophysektomierten Kaninchen bzw. die Reaktion des Wärmzentrums gegenüber verschiedenen pyrogenen Stoffen und dem Wärmestich.

Wir versuchten nun festzustellen, ob das Wärmzentrum bei den hypophysektomierten Tieren ebenso wie bei normalen Kaninchen durch die rein zentralwirkende mechanische (Wärmestich), thermische (Kälteapplikation aufs Wärmzentrum) und chemische Reizung (pyrogene Stoffe) erregt werden kann.

Zu diesem Zweck wurde an 24 Kaninchen die Hypophyse in der früher erwähnten Weise total exstirpiert und die Tiere am nächsten Tage nach der Operation zum Versuche benützt. Die Versuchstiere wurden in einem gleichmäßig erwärmten (19,5—21° C) Zimmer gehalten. Als chemische Reizung des Wärmzentrums wurde eine Anzahl chemischer Fiebergifte, nämlich Tetrahydro-Naphthylamin, Adrenalin, Kokain und abgetötete, getrocknete Typhusbazillen, worüber Näheres in der I. Mitteilung dieser Arbeit gesagt worden ist, benutzt. Für den Wärmestich sowie die direkte Abkühlung des Wärmzentrums, welche beide stets einen deutlichen Fieberanstieg an normalen Tieren hervorrufen (vgl. die I. Mitteilung), wurde die dort beschriebene Stichkanüle mit dem zugehörigen Metallzylinder verwendet, ebenso die dazu nötige Operation auf die dort beschriebene Weise ausgeführt. Für je ein Mittel zur chemischen Reizung wurden 4—5 Kaninchen verwendet, ebenso für die Stich- und Kältereizung des Wärmzentrums. Die Körpertemperatur der hier verwendeten hypophysektomierten Kaninchen lag am nächsten Tage nach der Exstirpation der Hypophyse im Bereich von 30—35° C, meistens aber in der Höhe von 33—34° C. Zum Versuche wurden die genannten Reagenzien in jener Dosis subkutan einverleibt, die bei normalen Kaninchen 1—1$^1/_2$ Stunde nach der Injektion einen deutlich erkennbaren Fieberanstieg um 1,0 bis 2,5° C verursacht (vgl. I. Mitteilung). Für die Stich- und Kälteapplikation wurde der Schädelknochen schon zugleich mit der Hypophysenoperation an der entsprechenden Stelle auf der rechten Seite trepaniert und der Metallzylinder in die Trepanationsöffnung fest eingeschraubt, um die Stichkanüle selbst am nächsten Tage leichter und in einer kürzeren Zeit einführen zu können. An drei Kaninchen dagegen wurde der Wärmestich gleich nach der Hypophysenexstirpation gemacht und die Kälte auf das Wärmzentrum appliziert, um zu prüfen, wie sich das Wärmzentrum kurz nach der Exstirpation der Hypophyse gegenüber der Kälteapplikation und der mechanischen Reizung verhalte.

Wenn wir die wichtigsten Resultate hier herausgreifen, war das Tetrahydronaphthylamin, welches wir jetzt als das stärkste fiebertreibende Mittel, das ausschließlich auf das Wärmzentrum wirkt, kennen, nicht imstande, die subnormale Körpertemperatur deutlicherweise wie bei normalen Kaninchen zu steigern. Nur an einem Versuchstiere, bei welchem die Körpertemperatur höher (36,3° C) als an den anderen zu diesen Versuchen verwendeten Kaninchen war, war das Mittel nicht ganz unwirksam, obwohl die bewirkte Temperatursteigerung kaum 0,5° C betrug, während bei drei anderen Versuchstieren die sonst ziemlich rapid fortschreitende Temperatursenkung durch das Mittel etwas verlangsamt oder aufgehalten, aber niemals durch irgendeine Temperatursteigerung unterbrochen wurde.

Die anderen pyrogenen Substanzen, nämlich Kokain, Adrenalin und abgetötete Typhusbazillen, welche auch eine reizende Wirkung auf das Wärmzentrum ausüben und einen deutlich erkennbaren Fieberanstieg an normalen Kaninchen hervorrufen, verursachten an unseren hypophysektomierten Versuchstieren nur selten eine Verlangsamung der Temperatursenkung, meistens aber waren sie ganz wirkungslos. Ebenso konnte weder der Wärmestich noch die Kälteapplikation auf das Wärmzentrum bei den hypophysektomierten Tieren einen meßbaren Temperaturanstieg verursachen, sondern nur eine Verlangsamung der sonst fortschreitenden Temperatursenkung. Allerdings war diese Reizung auch nur dann wirksam, wenn dieselbe gleich nach der Hypophysenexstirpation ausgeführt wurde.

Diese Befunde zeigen eindeutig, daß bei den hypophysektomierten Kaninchen das Wärmzentrum nur sehr schwach oder gar nicht weder durch mechanische oder thermische noch auch durch chemische Reizung erregt werden kann, und daß also die Erregbarkeit des Wärmzentrums beträchtlich herabgesetzt ist. Dadurch ist zugleich die Vermutung H. Meyers[1]) tatsächlich bestätigt, daß die Erregbarkeit des Wärmzentrums beim Ausfall des Hypophysensekretes mehr oder weniger geschwächt ist.

Wenn nun Fieber nach H. Meyer sicher als Folge einer erhöhten Erregbarkeit des Wärmzentrums aufzufassen ist, so ist man hier auch berechtigt, die subnormale Körpertemperatur, wenn vorläufig die Einschränkung der Wärmeproduktion als gegeben betrachtet wird, sowie das poikilothermartige Verhalten als Ausdruck

---

1) H. Meyer, Sonderabdruck »Theorie des Fiebers und seiner Behandlung« 1913, S. 21. Kongreß für innere Medizin.

einer herabgesetzten Erregbarkeit des Wärmzentrums zu betrachten. Denn es wirkt die Einschränkung der Wärmeproduktion durch die schon erwähnte Herabsetzung des Stoffwechsels der hypophysektomierten Tiere temperaturerniedrigend. Bei intakter Zentralregulation müßte diese Temperatursenkung durch die Vermittlung jenes Zentrums eine Erhöhung der Wärmeproduktion sowie Erniedrigung der Wärmeabgabe hervorrufen. Mit der Erwärmung des Tieres steigt die Intensität des Stoffumsatzes, dementsprechend die Wärmeproduktion, mit der Abkühlung fällt sie ab. Diese Veränderung der Wärmeproduktion wirkt temperaturerhöhend bzw. erniedrigend, was ebenso eine kompensatorische Veränderung der Wärmeabgabe und Wärmeproduktion hervorruft, so daß die Körpertemperatur fast unverändert bleibt. Bei einer Insuffizienz des Wärmzentrums, wie wir es hier sehen, wird eine solche Gegenregulation nur unvollkommen ausfallen, so daß subnormale Körpertemperatur, sowie poikilothermes Verhalten derselben auftreten muß, was in der Tat bei hypophysektomierten Kaninchen der Fall ist. Daß die Ohrgefäße dieser Tiere stark kontrahiert und die Atemfrequenz verringert ist, ein Zeichen der Einschränkung der Wärmeabgabe, und daß die Gefäßerweiterung und die Beschleunigung der Atemfrequenz bei der Erwärmung auftreten können, wenn auch vermutlich in einem schwächeren Grade als normal, sprechen aber nicht gegen Insuffizienz der Zentralregulation vermittels des Wärmzentrums, weil jene Veränderungen auch infolge einer direkten Wirkung der Bluttemperaturänderung auf das tieferliegende Atemzentrum, sowie Vasomotorenzentrum oder periphere Gefäßzentren verursacht werden können. Für die letztere Auffassung spricht die Untersuchung von Citron und Leschke, welche an Kaninchen die Leitungsbahnen des Wärmzentrums durch den sog. Zwischenhirnstich durchtrennten und dann ganz ähnliche Störungen der Wärmeregulation fanden. Denn trotz vollständiger Unterbrechung der Verbindung des Wärmzentrums mit der Peripherie waren die Ohrgefäße ebenso stark kontrahiert und die Atemfrequenz verringert. Man könnte uns vielleicht einwenden, daß bei unseren Versuchstieren die genannten Leistungsbahnen im Zwischenhirn wie bei Citron und Leschke oder eventuell das Wärmzentrum selbst bei der Hypophysenexstirpation nebenbei geschädigt worden seien. Wir fanden aber bei allen diesen hier erwähnten Versuchstieren, daß die subnormale Körpertemperatur doch durch Injektion der Hypophysenextrakte wieder deutlich gesteigert werden kann. An anderen hypophysektomierten Versuchstieren fanden wir ebenso nicht nur die letztere Tatsache bestätigt, sondern auch

die, daß die oben genannten pyrogenen Stoffe doch eine temperatursteigernde Wirkung ausüben konnten, wenn die Tiere mit den Hypophysenextrakten vorbehandelt worden waren, worüber näheres im nächsten Kapitel berichtet wird. Auf Grund dieser Tatsache müssen wir die obigen Einwände zurückweisen und uns vorstellen, daß das Wärmzentrum sowie seine Leitungsbahnen zwar morphologisch gut erhalten sind, aber die Erregbarkeit des Zentrums durch den Ausfall des Hypophysensekretes beträchtlich herabgesetzt ist und deswegen die subnormale Körpertemperatur und das poikilothermartige Verhalten, sowie die Fieberunfähigkeit zustande kommen. Dann ist es aber auch berechtigt anzunehmen, daß das Hypophysensekret an normalen Tieren eine wesentliche Rolle für die Erregbarkeitserhaltung des Wärmzentrums spielt. Damit ist nicht gesagt, daß das Hypophysensekret der einzige Faktor in dieser Beziehung ist, weil man nicht eine Mitwirkung anderer Faktoren, z. B. des Schilddrüsensekretes ausschließen kann, wie die schon erwähnte Untersuchung von Boldyreff es vermuten läßt.

Was nun die oben als gegeben angesehene Einschränkung der Wärmeproduktion an hypophysektomierten Tieren betrifft, so kann sie durch den soeben erwähnten Funktionsausfall des Wärmzentrums, welchem normalerweise tonisch anregender Einfluß auf die Wärmeproduktion zugeschrieben werden muß, bedingt werden. Dann ist die Herabsetzung der Wärmeproduktion zentralen Ursprungs und eine indirekte Folge des Ausfalls des Hypophysensekretes. Für diese Vermutung spricht der obenerwähnte Zwischenhirnstich, bei welchem nur das Wärmzentrum von der Peripherie isoliert wird und das Tier trotz des Erhaltenbleibens der Hypophyse ebenso eine subnormale Körpertemperatur aufweist. Es kann aber daneben eine direkte, periphere Einwirkung des Sekretausfalles auf die Wärmeproduktion nicht ausgeschlossen werden, vermutlich durch eine Erregbarkeitsänderung im peripheren vegetativen Nervensystem, wofür unsere Untersuchungen über Pituitrinwirkung, sowie unsere im V. Kapitel (2) dieser Mitteilung geschilderte Erfahrung über Adrenalinglykosurie an hypophysektomierten Kaninchen sprechen. Deswegen läßt es sich vorläufig nicht entscheiden, ob die subnormale Körpertemperatur dieser Tiere ausschließlich von der herabgesetzten Erregbarkeit des Wärmzentrums bedingt ist oder nicht. Für das poikilothermartige Verhalten muß aber jene unvollkommene Tätigkeit des Wärmzentrums einzig und allein beschuldigt werden.

Es fragt sich nun, wie sich das Kühlzentrum im Sinne H. Meyers bei den hypophysektomierten Tieren verhält. Gegen

eine etwaige Reizung dieses Zentrums, welches eine Erniedrigung der Körpertemperatur durch eine Vermehrung der Wärmeabgabe verursacht, die vermutlich auch infolge des oben erwähnten Funktionsausfalles seitens des Wärmzentrums eintreten könnte, da die beiden Zentren antagonistisch fungieren sollen, spricht entschieden die wiederholt erwähnte Tatsache, daß die Ohrgefäße an diesen Tieren haarfein kontrahiert sind und ebenso die Atemfrequenz sehr verlangsamt ist. Um die Erregbarkeit des Kühlzentrums zu prüfen, untersuchten wir die Wirkung des santoninsauren Natrons auf die Körpertemperatur der hypophysektomierten Tiere, weil diese Substanz, wie andere autonomen (parasympathischen) Gifte, eine Reizwirkung auf das Kühlzentrum ausübt, wie es näher in der I. Mitteilung dieser Arbeit erörtert worden ist.

Zu diesem Zwecke wurden vier halberwachsene Kaninchen auf die früher beschriebene Weise operiert, und am nächsten Tage nach der Exstirpation der Hypophyse, da schon die subnormale Körpertemperatur deutlich entwickelt war, diesen Tieren dieses Gift in einer Dose (0,5—0,6 g pro Kilogramm) subkutan einverleibt, die weder Lähmung noch Krampf an normalen Kaninchen hervorruft (vergleiche I. Mitteilung).

An zwei unter diesen Versuchstieren wurde eine geringe Temperaturerniedrigung um 0,5—1,0° C im Laufe von 1—2 Stunden nach der Injektion beobachtet. Während dieser Zeit war kein Krampf sowie keine Verstärkung des Skelettmuskeltonus, ebenso auch keine Lähmung zu konstatieren. An anderen zwei Tieren erhöhte sich dagegen die Körpertemperatur um ein geringes, nämlich 0,5—1,0° C im Laufe von $^1/_2$—1 Stunde nach der Injektion, und dauerte diese erhöhte Temperatur etwa 2 Stunden lang, um dann zu sinken; bei diesen Tieren traten nur während dieser Temperaturerhöhung, aber später nicht, deutlich sichtbare und fühlbare fibrilläre Zuckungen der Hals- und Rumpfskelettmuskeln ein, jedoch kein Krampf und keine Lähmung. Die Temperaturerhöhung dieser letzteren zwei Tiere kann wahrscheinlich als von der vermehrten Tätigkeit der Skelettmuskeln herrührend betrachtet werden. Die Temperatursenkung an den ersteren zwei Tieren aber kann nicht sicher als eine Wirkung des santoninsauren Natrons angenommen werden, weil ein solcher Temperaturfall auch ohne diese Injektion an hypophysektomierten Tieren vorkommen kann. Eher spricht es dafür, daß das Gift keine oder nur eine schwache temperaturerniedrigende Wirkung an diesen Tieren ausübte. Ist dies der Fall, so könnte man schließen, daß auch das Kühlzentrum nach der Hypophysektomie wahrscheinlich

weniger erregbar geworden ist. Diese wenigen Versuche führten, wie wir sehen, zu keiner sicheren Entscheidung; es bedarf noch einer weiteren Untersuchung.

IV. Die Veränderung der subnormalen Körpertemperatur durch die Einverleibung des Hypophysenextraktes und des Hinterlappen- und Vorderlappenextraktes bei den hypophysektomierten Kaninchen.

Es wurde an 20 Kaninchen die Hypophyse exstirpiert und die Tiere einen Tag später mit Hypophysenextrakten behandelt. Den Extrakt aus der ganzen Hypophyse, welchen wir hier einfach Ganz-Hypophysenextrakt, kurz G-Hypophysenextrakt nennen wollen, stellten wir selbst jedesmal, kurz vor dem Gebrauch, aus den frisch genommenen Kaninchenhypophysen dar. Als Extrakte einzelner Teile der Hypophyse verwendeten wir die im Handel stehenden verschiedenen Hinterlappenpräparate — nämlich Pituitrin (Parke Davis & Co.), Pituglandol (Hoffmann La Roche), Hypophysin (Höchst) und Infundin Vaporole — und einen von Hoffmann La Roche uns zur Verfügung gestellten, eiweißfreien 30%igen Vorderlappenextrakt.

Zur Darstellung eines frischen G-Hypophysenextraktes wurden immer zwei bis vier Hypophysen der durch Entblutung getöteten Kaninchen mit etwa 5 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung in einem Mörser ganz fein zerrieben, bis eine milchig getrübte, blaßrote Extraktionsflüssigkeit entsteht. Diese ganze Flüssigkeit wurde unfiltriert direkt auf einmal den Tieren subkutan injiziert. Die Dosierung dieses Extraktes ist nicht genau, als Dosis wird hier die Zahl der zur Darstellung gebrauchten Hypophysen angegeben. Die Darstellung und Injektion wurden natürlich stets unter strengen aseptischen Maßregeln ausgeführt. Vor der Verabreichung der verschiedenen Hypophysenextrakte wurde die Körpertemperatur der Tiere stets in bestimmten Zeitintervallen (30 oder 60 Minuten) einige Male genau gemessen, ebenso etwa 5—6 Stunden oder länger nach der Injektion, um den Verlauf der etwaigen Temperaturänderung durch die Extrakte konstatieren zu können. Einer Reihe hypophysektomierter Kaninchen, sechs an der Zahl, wurde der G-Hypophysenextrakt subkutan injiziert und als Kontrolle dazu ebenso den anderen vier, nicht operierten, weil die parenterale Zufuhr des blutfremden Eiweißes für sich selbst eine Temperaturwirkung entfalten kann. Einer anderen Reihe von hypophysektomierten Kaninchen, 16 an der Zahl, wurden die Hinterlappen- und Vorderlappenextrakte auf ähnliche Weise subkutan verabreicht.

Es stellte sich nun aus diesen Versuchen heraus, daß der frische G-Hypophysenextrakt aus arteigener Kaninchenhypophyse bei den hypophysektomierten Tieren imstande ist, die nach der Hypophysektomie entwickelte subnormale Körpertemperatur (24—35° C) be-

trächtlich, sogar fast zum normalen Niveau zu erhöhen (32,0—37,5° C). An den Kontrolltieren aber trat keine merkliche Temperaturänderung oder höchstens im Gegenteil eine einige Zehntel Grad betragende Erniedrigung ein. Aschner bemerkt, daß die Temperatursteigerung durch Hypophysenextrakte nichts anderes sei, als die durch beliebige Organextraktinjektionen erzeugte, und »daß die vorübergehende Wirkung von Hypophysenextraktinjektionen sich am ehesten als stimulierende Wirkung auf das Herz erklären läßt«. Demgegenüber müssen wir betonen, einerseits, daß die parenterale Eiweißzufuhr bei unseren Versuchen keine Temperatursteigerung, sondern vielmehr eine geringe Erniedrigung der Körpertemperatur an normalen Kaninchen hervorrief, und andererseits, daß Tetrahydronaphthylamin oder Adrenalin ebenso wie Hypophysenextrakte stimulierend aufs Herz und blutdrucksteigernd wirken, nicht nur an normalen Kaninchen, sondern auch an hypophysektomierten Tieren, ohne aber bei diesen Fieber zu erzeugen. Auf Grund dieser Versuche müssen wir annehmen, daß der G-Hypophysenextrakt, unabhängig von seiner Wirkung auf Kreislaufsorgane, temperatursteigernd wirkt und zwar vermutlich durch eine Erregbarkeitsherstellung des Wärmzentrums und möglicherweise außerdem durch eine anregende periphere Einwirkung auf die Wärmeproduktion.

Die temperatursteigernde Wirkung des G-Hypophysenextraktes dauerte 3—5 Stunden, wenn sie in geringer Dosis, nämlich zwei bis vier Hypophysen, auf einmal verabreicht wurde. Zweien unter diesen sechs Versuchskaninchen injizierten wir nochmals dieselbe Dose, als die Wirkung der ersten Injektion abzuklingen begann. Auffallend war es bei diesen Fällen, daß die Temperatursteigerung noch am nächsten Tage erhalten blieb, d. h. die Wirkungsdauer bedeutend länger war, als nach einmaliger Injektion.

Für die Hinterlappenpräparate (Pituitrin, Pituglandol, Hypophysin und Infundin Vaporale) benutzen wir im ganzen 16 hypophysektomierte Kaninchen, denen die Dose 0,5—2,0 ccm einige Male im Zeitintervall von 1—$1^1/_2$ Stunde subkutan injiziert wurde.

Diese Versuche zeigten, daß alle diese Mittel ebenso, wenn auch schwächer, temperaturerhöhend wirkten, wie der G-Hypophysenextrakt, während dieselbe Dosis an normalen Kaninchen im Gegenteil stets einen Temperaturfall bewirkt, was von Bauer, Döblin und Fleischmann angegeben und von uns auch bestätigt worden ist (I. Mitteilung dieser Arbeit). Jene Temperatursteigerung (um 1,5 bis 2,5° C) war aber nicht durch eine einmalige Dosis zu erreichen, sondern entstand erst durch wiederholte Injektionen, bis schließlich

die Temperatur durch eine weitere Injektion nicht mehr gesteigert, sondern erniedrigt wurde. Den fünf Versuchstieren, bei welchen eine solche Erniedrigung nach Erreichung einer maximalen Temperatur aufzutreten begann, injizierten wir subkutan den obengenannten G-Hypophysenextrakt anstatt eines Hinterlappenextraktes. Auffallenderweise wurde die Körpertemperatur in diesen Fällen abermals um etwa 1,5—2,0° C, sogar 4° C gesteigert (siehe V. Teil).

Für den Vorderlappenextrakt (von Hoffmann La Roche) benutzten wir vier Versuchskaninchen. Bei diesen Versuchen trat keine deutlich erkennbare Temperatursteigerung ein, wohl aber eine Verlangsamung des Herabsinkens der Körpertemperatur, welches sonst ziemlich rapid an hypophysektomierten Tieren erfolgt. Wir fanden jedoch, daß alle diese mit Vorderlappenextrakten behandelten Tiere eine deutliche Temperatursteigerung (1,2—1,5° C) durch das Tetrahydronaphthylamin bekamen, was sonst bei den hypophysektomierten Kaninchen nicht der Fall ist, wie es im III. Kapitel dieser Mitteilung erörtert ist. Da wir wissen, daß das Tetrahydronaphthylamin fiebererregend durch Reizung des Wärmzentrums wirkt, so ist dies nicht anders zu erklären, als daß der Vorderlappenextrakt eine sensibilisierende Wirkung auf das Wärmzentrum hat, wodurch die chemische Reizung dieses bei hypophysektomierten Tieren fast unerregbar gewordenen Zentrums wirksam wird.

Wir untersuchten noch weiter, ob nicht auch der G-Hypophysenextrakt und der Hinterlappenextrakt ebenso sensibilisierend auf das Wärmzentrum wirken könnten. Um es zu prüfen, wurden einer Reihe Versuchskaninchen, acht an der Zahl, die genannten Extrakte in einer geringeren Dosis subkutan verabreicht, welche für sich allein einen nur schwachen Temperaturanstieg hervorruft, und dann nach oder während des Abklingens dieses Anstieges verschiedene pyrogene Stoffe (Tetrahydronaphthylamin, Kokain, Typhusbazillen und Adrenalin) in einer entsprechenden Dosis subkutan appliziert.

Es stellte sich heraus, daß die pyrogenen Stoffe einen gewissen Temperaturanstieg (1,0—1,5° C) an diesen hypophysektomierten mit dem G-Hypophysenextrakt und Hinterlappenextrakten vorbehandelten Tieren entgegen den nicht vorbehandelten hervorrufen. Somit ist die obenerwähnte Vermutung, daß die herabgesetzte Erregbarkeit des Wärmzentrums infolge des Ausfalls des Hypophysensekretes wieder durch Verabreichung der Hypophysenextrakte hergestellt wird, tatsächlich bewiesen.

Wenn wir die Versuchsresultate dieses Kapitels zusammenfassen, so wird die Fieberunfähigkeit der hypophysektomierten Tiere wenig-

stens zum größten Teil durch Verabreichung der Hypophysenextrakte beseitigt, indem der G-Hypophysenextrakt und Hinterlappenextrakt selbst sowohl temperaturerhöhende, als auch das Wärmzentrum sensibilisierende Wirkung haben, der Vorderlappenextrakt aber wesentlich nur die sensibilisierende Wirkung besitzt.

Magnus-Levy[1]) und Salomon fanden, daß die Fütterung mit Hypophysentabletten eine Steigerung des Gaswechsels an gesunden Menschen zur Folge hat. Ebenso fanden Falta und seine Mitarbeiter nach Injektion von Pituitrin (aus Hinterlappen) eine ausgesprochene Steigerung des Eiweißumsatzes an normalen Hunden, aber keine wesentliche Veränderung der normalen Körpertemperatur. Wir haben zwar noch keine diesbezügliche Angabe an hypophysektomierten Tieren, können aber analog den Resultaten der Fütterungsversuche mit Schilddrüsenpräparaten an thyreopriven Tieren annehmen, daß auch an jenen hypophysektomierten Tieren Hypophysenpräparate stoffwechselsteigernd wirken. Wie wir früher es bezüglich der Herabsetzung des Stoffwechsels, bzw. der Wärmeproduktion an solchen Tieren erörterten, ist hier die Temperaturerhöhung durch Verabreichung der Hypophysenextrakte wohl darauf zu beziehen, daß der Extrakt die Erregbarkeit des Wärmzentrums wieder herstellt und möglicherweise außerdem peripher, unabhängig von dieser zentralen Wirkung, anregend auf die Wärmeproduktion einwirkt.

Wie Biedl bereits hervorgehoben hat, können nur der Vorderlappen und die pars intermedia in das System innersekretorischer Organe eingereiht werden. Cushing denkt, daß der Vorderlappen allein in Beziehung mit der Wärmeregulation sei, und zwar auf Grund seiner Versuche an Hunden, bei welchen die Hypophyse exstirpiert und die dadurch entstandene Hypothermie nur durch Darreichung des Vorderlappenextraktes beseitigt wurde, und ebenso auf Grund seiner klinischen Untersuchungen, wonach die Hypothermie bei Dystrophia adiposogenitalis bedingt sein soll vom Funktionsausfall des Vorderlappens der Hypophyse, welcher ebenso durch Vorderlappenextraktinjektion beseitigt werden kann. Diese letztere Angabe konnten aber Falta und Bernstein nur sehr selten bestätigen. Nach unseren Versuchsresultaten an Kaninchen ist der Vorderlappen zwar auch als im Zusammenhang mit der Wärmeregulation stehend, aber als viel wichtiger der Hinterlappen bzw. die pars intermedia anzusehen.

---

1) Magnus-Levy und Salomon, zitiert in Innere Sekretion von A. Biedl 1913, 2. Aufl., II. Teil, S. 151.

Wie schon früher betont, fanden Döblin und Fleischmann, daß die Hinterlappenextrakte die Körpertemperatur an normalen Kaninchen beträchtlich senken und auch verschiedenartiges Fieber, wie z. B. Kochsalz-, Adrenalin- und Gehirnstich-Fieber vollkommen unterdrücken können. Bauer und später wir selbst (vgl. I. Mitteilung dieser Arbeit) bestätigten diese Angabe. Diese temperaturherabsetzende Wirkung der Hinterlappenextrakte an normalen Tieren scheinen der obenerwähnten Erklärung für die temperatursteigernde Wirkung derselben an den hypophysektomierten Tieren zu widersprechen. Wir wissen aber, daß auch manche Fiebergifte ebenso fiebertreibend wie umgekehrt wirken können und dieser Umstand abhängig von der Dosierung ist; so z. B. sind Adrenalin, Tetrahydronaphthylamin in einer bestimmten Dosis fiebertreibend, in einer größeren Dosis aber setzen sie die Temperatur herab. Analog kann der obenerwähnte Widerspruch dadurch erklärt werden, daß das Hypophysensekret, welches die Erregbarkeit des Wärmzentrums erhält bzw. wiederherstellt, im Überschuß dieses Zentrum leichter ermüden läßt. Bei der Einverleibung von Hypophysenextrakten an normale Tiere muß die wirksame Substanz in einer übernormalen Menge aufs Wärmzentrum einwirken, und infolgedessen könnte dieses Zentrum übererregbar werden, wodurch es leicht in eine Arbeitslähmung verfällt und so eine Temperatursenkung verursacht. Diese Vermutung wird weiter gestützt durch die oben erwähnte, von uns festgestellte Tatsache, daß die durch Hinterlappenextrakte maximal gesteigerte Temperatur an den hypophysektomierten Tieren durch eine weiterfolgende Injektion erniedrigt wird.

V. Die Häufigkeit der transitorischen Glykosurie, die Adrenalinglykosurie und die Wirkungen des Adrenalins und Pituitrins auf Blutdruck und Atmung nach der Hypophysektomie.

1. Transitorische Glykosurie.

Es ist schon wiederholt von manchen Autoren (Cushing und Mitarbeiter, Aschner) angegeben worden, daß nicht selten unmittelbar nach der Hypophysenexstirpation an Hunden und Katzen eine vorübergehende Glykosurie eintritt. Cushing und seine Mitarbeiter nehmen an, daß diese Glykosurie infolge eines vermehrten Abflusses des Hypophysensekretes bei der Durchschneidung des Hypophysenstieles entsteht. Wir haben unsere 56 hypophysektomierten Kaninchen, sowie zehn mit der Stieldurchschneidung, und weiter die acht Kaninchen, die genau so wie die anderen operiert waren, aber ohne

Stieldurchschneidung und Hypophysenexstirpation, nebenbei auch für die Glykosuriefrage benützt. Der Harn dieser Tiere wurde meist stündlich am Tage der Operation entnommen, aus der Harnblase herausgepreßt, wenn er nicht spontan entleert worden war. Dieser Harn wurde ziemlich stark verdünnt und stets nach Fehling qualitativ auf Zucker geprüft.

Unter unseren 56 hypophysektomierten Kaninchen zeigten 14 Kaninchen (25%) kurz nach der Operation eine vorübergehende Glykosurie, während diese an nur zwei unter zehn Kaninchen mit Stieldurchschneidung (20%) und ebenso an zwei unter acht Kontrolltieren (25%) beobachtet wurde. Diese Glykosurie aber, wenn vorhanden, war am meisten ausgesprochen im gleich nach der Operation genommenen Harn, was mit der Zeit ziemlich rasch zurückging, so daß in keinem Fall auch nur eine Spur Zucker am nächsten Morgen zu konstatieren war. Die obenerwähnte Häufigkeit der Glykosurie bei allen unseren Versuchskaninchen spricht entschieden gegen die Auffassung von Cushing, weil unsere Kontrolltiere, bei welchen keine merkliche Manipulation am Hypophysenstiel stattfand, doch ebenso häufig eine Glykosurie zeigten, wie die anderen Versuchstiere. Es müssen also für die Entstehung dieser Glykosurie ein oder mehrere allen unseren Versuchstieren gemeinsame Faktoren beschuldigt werden. Die Fesselung des Tierkörpers kann bei Kaninchen (nach Bang) nur sehr selten eine Glykosurie verursachen, wie es auch unsere eigene noch nicht veröffentlichte Untersuchung lehrt. Ein größerer Blutverlust bei der Operation, welcher eine sehr ausgesprochene Glykosurie nach sich zieht (M. Nishi), fand bei unseren Versuchstieren nicht statt. An den Tieren, bei welchen die Operation von einer größeren Blutung begleitet war und deswegen als mißlungen angesehen und nicht als Material für diese Mitteilung benutzt wurde, konnten wir jedesmal Glykosurie beobachten. Diese Glykosurie war aber viel schwächer und von kürzerer Dauer. Der bei der Operation unvermeidliche, wenn auch nur geringe Blutverlust könnte möglicherweise an der Entstehung dieser Glykosurie teilnehmen. Aber wichtiger in dieser Beziehung scheint uns eine mechanische Reizung oder Abkühlung gewisser Hirnteile bei der Operation.

An fünf unter 56 hypophysektomierten Kaninchen trat eine Polyurie ohne Zucker auf. Nach der Stieldurchtrennung (zehn Kaninchen) aber kam dies nicht vor.

2. Adrenalinglykosurie.

Da einerseits die hypophysektomierten Tiere keinen Fieberanstieg durch Adrenalininjektion zeigen, wie wir es im III. Kapitel dieser Mitteilung erörterten, und andererseits nach Freund eine gewisse Beziehung zwischen Wärmeregulation und Blutzuckerregulation bestehen kann, untersuchten wir weiter, wie sich die Adrenalinglykosurie an hypophysektomierten Kaninchen verhält. Wie im III. Kapitel geschildert, sahen wir keine Temperatursteigerung an vier hypophysektomierten Kaninchen, welchen das Adrenalin in einer ziemlich großen Dosis (1 ccm $^1/_{1000}$ pro Kilogramm) am nächsten Tage nach der Operation injiziert wurde. An denselben Tieren, welche alle keine Glykosurie nach der Operation zeigten, konstatierten wir auch nicht das Auftreten des Harnzuckers nach der Adrenalininjektion. Dieser Befund stimmt mit der Angabe von Aschner an hypophysektomierten Hunden überein, daß eine Adrenalinglykosurie zwar an diesen Hunden entsteht, aber der Zuckergehalt nur etwa $^1/_3$—$^1/_2$ desjenigen der Adrenalinglykosurie an normalen Hunden beträgt. Wir untersuchten aber weiter, wie sich die Adrenalinglykosurie nach Verabreichung der Hypophysenextrakte an die hypophysektomierten Kaninchen verhält. An sechs solchen Versuchstieren, über welche schon im IV. Kapitel die Rede war, und welche eine deutliche Temperatursteigerung durch Adrenalin nach Vorbehandlung mit einer geringen Menge des G-Hypophysenextraktes oder eines Hinterlappenextraktes zeigten, trat stets eine mehr oder weniger ausgeprägte, unverkennbare Glykosurie nach Adrenalininjektion ein, während diese Tiere sicher keine Glykosurie vor der Injektion zeigten. Die Injektion der Hypophysenextrakte selbst an hypophysektomierten Kaninchen verursachte aber nach unserer eigenen Erfahrung an zahlreichen Versuchstieren niemals Glykosurie. Es bleibt also die Adrenalinglykosurie nach der Hypophysektomie bei Kaninchen vollständig aus, wohl aber tritt sie ein, falls die betreffenden Tiere mit Hypophysenextrakten vorbehandelt werden.

Dieses Ausbleiben der Adrenalinglykosurie nach der Hypophysektomie ist wohl der herabgesetzten Erregbarkeit des jene Glykosurie bedingenden sympathischen Nervensystems zurückzuführen. Daß ein etwaiger Glykogenmangel der Leber nicht daran schuldig ist, geht aus der Tatsache hervor, daß die Vorbehandlung mit Hypophysenextrakten diese Adrenalinglykosurie deutlich eintreten läßt. Die Hypophysenextrakte müssen also auch sensibilisierend auf jenes sympathische Nervensystem wirken, wie es Falta und seine Mitarbeiter, sowie Aschner bei ihren Versuchen an normalen Hunden vermuten.

Dies läßt uns annehmen, daß der Ausfall des Hypophysensekretes erregbarkeitsherabsetzend nicht nur auf das Wärmzentrum, welches nach H. Meyer sympathischer Natur ist, sondern auch auf andere Teile des sympathischen Nervensystems einwirken kann.

3. Die Wirkung des Adrenalins und Pituitrins auf Blutdruck und Atmung.

Bekanntlich wirkt das Adrenalin, sowie Pituitrin einerseits blutdrucksteigernd und verursacht andererseits in einer größeren Dosis einen typischen vorübergehenden Atemstillstand. Wir untersuchten, wie diese Wirkungen der beiden Mittel nach der Hypophysektomie ausfallen. Es wurden sechs Kaninchen dazu verwendet. Am Tage nach der Hypophysenexstirpation, da die Körpertemperatur der Tiere 32—34° C betrug, wurden diese aufgebunden, der Blutdruck in der linken Karotis mittels eines Quecksilbermanometers, und die Atembewegung vermittels einer Schreibkapsel, welche mit einer ins Nasenloch eingeführten Glaskanüle verbunden war, zugleich registriert. Die Höhe des Blutdruckes lag zwischen 97—110 mm Hg. Man kann daher annehmen, daß der Blutdruck kaum durch das Fehlen der Hypophyse beeinflußt wird. Die pulsatorische Schwankung war deutlich verlangsamt, aber regelmäßig und relativ stark. Die Atembewegung war ebenso verlangsamt (30—50 pro Minute) und seicht, manchmal ausgesetzt, wie beim Cheyne-Stokesschen Atmen. Durch Injektion von Adrenalin oder Pituitrin an solchen Tieren traten ebenso deutliche Blutdrucksteigerung und typischer Atemstillstand auf, wie bei normalen Kaninchen, wenn auch die Wirkungen etwas schwächer zu sein schienen. An drei anderen Kaninchen, bei welchen keine Hypophysektomie, aber der Zwischenhirnstich nach Citron und Leschke ausgeführt wurde, trat dieselbe Wirkung in einem etwas schwächeren Grade auf. Deswegen kann man annehmen, daß diese etwas abgeschwächten Wirkungen einfach durch die Temperaturerniedrigung bedingt sind und somit, daß die erwähnte Adrenalin- und Pituitrinwirkung nach der Hypophysektomie dieselbe bleibt, wie bei normalen Tieren.

Zusammenfassung.

1. Unsere Operationsmethode für die Hypophysenexstirpation mit Stieldurchtrennung erwies sich als sehr empfehlenswert. Etwa ein Drittel der operierten Kaninchen wurde wegen Gefäß- und Gehirnverletzung während der Operation, und ein anderes Drittel wegen Nachblutung und Gehirnverletzung nach der Operation aus unserer

Betrachtung ausgeschaltet, so daß als eigentliches Versuchsmaterial nur das letzte Drittel zurückblieb, d. h. 65 unter 158 Tieren für die Hypophysektomie und 10 unter 27 Tieren für die Stieldurchtrennung.

2. Diese hypophysektomierten Tiere überlebten die Operation 1—3 Tage bei erwachsenen, 3—5 Tage bei jungen, und nach der Stieldurchtrennung lebten sie 3—7 Tage. Aber die Tiere konnten niemals länger am Leben erhalten werden, so daß die Hypophyse als ein unbedingt lebenswichtiges Organ betrachtet werden muß.

3. Nach beiden Operationen sitzen die Tiere meist ruhig, sind aber weder motorisch, noch sensibel gelähmt. Die Ohrgefäße sind stark kontrahiert. Der Blutdruck ist fast normal, der Puls und die Atmung verlangsamt. Die Körpertemperatur ist erniedrigt. Die »Kachexia hypophyseopriva« tritt stets deutlich bei längerer Lebensdauer der Tiere auf.

4. Die Erniedrigung der Körpertemperatur beginnt gleich nach der Hypophysektomie. Am Tage nach der Operation beträgt die Körpertemperatur des Tieres 30—35° C, welche weiter progressiv hinuntersinkt und schließlich 24—27° C kurz vor dem Tode erreichen kann. Nach der Stieldurchtrennung tritt aber eine merkliche Temperaturerniedrigung später auf; meist am nächsten Morgen nach der Operation wird sie deutlich erkennbar. Die allmähliche Zunahme der Temperatursenkung verläuft hier langsamer, aber schließlich wird die Temperatur ebenso tief, wie nach der Hypophysektomie.

Der kurz nach der Hypophysenexstirpation auftretende Fieberanstieg mäßigen Grades kam seltener vor, und wenn dies der Fall war, dann war er nur kurzdauernd, so daß die Körpertemperatur am nächsten Morgen nach der Operation bereits subnorm war. Wir nehmen entgegen Jacobj und Römer an, daß die Hypothermie allein typisch für den Ausfall der Hypophysenfunktion ist, aber nicht der eben erwähnte Fieberanstieg, und dieser letztere von gewissen Nebenumständen bei der Operation verursacht wird.

5. Ebenso erniedrigt sich die Körpertemperatur auch bei Katzen nach der Hypophysenexstirpation, aber die Abnahme (1,0—1,5° C) ist geringer als bei Kaninchen, und diese subnorme Körpertemperatur (36—37° C) bleibt ziemlich unverändert, um kurz vor dem Tode rasch bis zu 32—33° C zu sinken.

6. Die Körpertemperatur der hypophysektomierten Kaninchen wird sowohl durch Erwärmung als auch durch Abkühlung des Tierkörpers beträchtlich beeinflußt, so daß diese Tiere sich in dieser Beziehung ähnlich den poikilothermen verhalten.

7. Die pyrogenen Stoffe, wie Tetrahydronaphthylamin, Adrenalin, Kokain und abgetötete Typhusbazillen, Abkühlung des Wärmzentrums sowie der Wärmestich selbst, sind nicht imstande, eine deutliche Temperatursteigerung an diesen Tieren zu bewirken. Demnach kann man sagen, daß die Fieberfähigkeit der hypophysektomierten Tiere sehr geschwächt oder verloren, d. h. die Erregbarkeit des Wärmzentrums durch den Ausfall der Hypophysenfunktion beträchtlich herabgesetzt ist.

8. Diese Fieberunfähigkeit wird aber beinahe ganz aufgehoben durch Vorbehandlung der betreffenden Tiere mit den Extrakten aus ganzer Hypophyse oder aus dem Hinter- sowie Vorderlappen derselben. Dieser Befund zeigt, daß die herabgesetzte Erregbarkeit des Wärmzentrums dadurch wieder erhöht wird. Die subnormale Körpertemperatur der hypophysektomierten Kaninchen wird durch den Extrakt aus ganzen Hypophysen oder die Hinterlappenextrakte teilweise, ja sogar manchmal völlig beseitigt, während der Vorderlappenextrakt in dieser Hinsicht fast unwirksam ist. Es sei hier nebenbei bemerkt, daß das Pituitrin (aus Hinterlappen), welches an normalen Kaninchen temperaturherabsetzend wirkt, sowohl an normalen, als auch an hypophysektomierten Kaninchen dieselbe Wirkung auf Blutdruck und Atmung ausübt.

9. Diese von uns festgestellten Tatsachen lassen uns vorstellen, daß die subnormale Körpertemperatur der hypophysektomierten Tiere wenigstens wesentlich, das poikilotherme Verhalten derselben ausschließlich ein Ausdruck der herabgesetzten Erregbarkeit des Wärmzentrums, bedingt durch den Ausfall des Hypophysensekretes, ist, indem dieses Sekret erregbarkeitssteigernd auf das Wärmzentrum wirkt, und weiter, daß normalerweise das Hypophysensekret an der Erhaltung der Funktionsfähigkeit vom Wärmzentrum teilnimmt und in diesem Sinne eine direkte innige Beziehung zwischen dieser Drüse und der Wärmeregulation besteht. Vermutlich ist aber außerdem eine periphere, nicht vom Wärmzentrum vermittelte, anregende Einwirkung des Sekrets auf die Wärmeproduktion anzunehmen. Nebenbei sei gegen Cushing betont, daß nach unseren Versuchen nicht nur der Vorderlappen, sondern auch die pars intermedia (Hinterlappen) in einem innigen Zusammenhang mit der Wärmeregulation steht.

10. Die transitorische Glykosurie nach der Hypophysenexstirpation sowie der Stieldurchtrennung trat an etwa einem Fünftel der Versuchstiere auf. Ebenso häufig kam es auch an den Kontrolltieren vor. Demnach nehmen wir entgegen Cushing und seinen

Mitarbeitern an, daß diese Glykosurie vermutlich durch Zerrung oder Abkühlung gewisser Hirnteile bei der Operation und möglicherweise auch durch einen, wenn auch geringen, Blutverlust, nicht aber durch einen Eingriff an dem Hypophysenstiel entsteht. Die Polyurie kam viel seltener vor, war aber dabei nicht verbunden mit Glykosurie. Die Adrenalinglykosurie blieb stets bei hypophysektomierten Kaninchen aus, wohl aber trat sie nach der Vorbehandlung mit Hypophysenextrakten auf. Jedoch war die Adrenalinwirkung auf Blutdruck und Atmung dieselbe bei hypophysektomierten Kaninchen, wie bei normalen.

Am Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, für die freundliche Leitung und Unterstützung der Herren Professor H. H. Meyer und Professor E. P. Pick meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Aschner, Demonstration von Hunden nach Exstirpation der Hypophyse. Wiener klin. Wochenschr., Sitz.-Prot. der k. k. Gesellsch. der Ärzte vom 3. Dez. 1909. — 2. Derselbe, Über Folgeerscheinungen nach Exstirpation der Hypophyse. Verhandl. der deutschen Gesellsch. f. Chir., Berlin 1910. — 3. Derselbe, Pflügers Archiv 1912, Bd. 146, H. 1/3. — 4. Aschner und Porges, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39. — 5. Paulesco, Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau. L'hypophysectomie et ses effets. Journal de physiologie et pathologie générale 1907, Bd. 9, S. 441. Zitiert in Innere Sekretion von A. Biedl, 2. Aufl., II. Teil. — 6. Cushing, H., und Reford Lewis, L., Is the pituitary gland essential to the maintenance of the life? John. Hopk. Bull. 1909, Bd. 20, S. 105. — 7. Cushing, H., The pituitary body and its disorders, Philadelphia and London 1912. — 8. Derselbe, Concerning the symptomatic differentiation between disorder of the two lobes of the pituitary body; with notes on a syndrome accredited to hypoplasia of the anterior and secretory stasis or insufficiency of the posterior lobe. Journ. of medic. science 1913, Bd. 145, S. 313. — 9. Goetsch, E., Cushing, H., und Jacobson, C., Carbonhydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri. Bull. of John. Hopk. June 1911 (2805), Bd. 22, Nr. 243. — 10. Frankl-Hochwart, 16. Internat. med. Kongreß, Budapest 1909. — 11. W. Falta, Die Erkrankung der Blutdrüsen, Berlin, Springer 1913. — 12. W. Falta und Bernstein, Wien. klin. Wochenschr. 1913 und a. a. O. — 13. Vassale und Sacchi, a) Sur la destruction de la glande pituitarie. Arch. ital. de biolg. 1893. b) Sulla distruzione della glandola pituitaria Riv. Sperm. di fren. 1892, Bd. 18 und 1894, Bd. 20. Zitiert nach Erdheim und Götzl, Zeitschr. f. Heilk. 1905, nach Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl., II. Teil, nach Aschner, Pflügers Archiv, Bd. 146. — 14. Jacobj und Römer, Beiträge zur Erklärung der Wärmestichhyperthermie. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1912, Bd. 70, S. 149. — 15. Döblin und Fleischmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78. — 16. J. Bauer, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25, 1913, Nr. 2, S. 85, Verhandl. des deutschen Kongr. f. inn. Med. 1913, Bd. 30, S. 111. — 17. A. Biedl, Innere Sekretion 1913, 2. Aufl., II. Teil. — 18. W. N. Boldyreff, Pflügers Archiv 1913, Bd. 154, H. 8, 9 und 10, S. 470. — 19. Aron-

sohn und Sachs, Pflügers Archiv 1885, Bd. 337. — 20. Citron und Leschke, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap., Bd. 14, S. 8. — 21. Cushing, H. and Goetsch, E., Concerning the secretion of the infundibular lobe of the pituitary body and its presence in the cerobrospinal fluid. Americ. Journ. of Physiol. 1911, Bd. 27, Nr. 1, S. 61. — 22. H. H. Meyer, Theorie des Fiebers und seiner Behandlung. Verhandl. f. deutschen Kongr. f. inn. Med. 1913, Bd. 30. — 23. Karplus und Kreidl, Gehirn und Sympaticus. Pflügers Archiv 1909, Bd. 129. — 24. Morawski, Über die Bedeutung des Hypophysenstiels beim Affen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911, H. 2, 7. — 25. Nishi, N., Über den Mechanismus der Blutzuckerregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1909, Bd. 61, S. 186. — 26. Eppinger, Falta und Rudinger, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66 und 67. — 27. Isenschmid und Schnitzler, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1914, Bd. 76, S. 202.

XVI.

Aus der 1. Medizinischen Klinik der Medizinischen Hochschule zu Keijo, Chosen, Japan.

Über den Einfluß des Tuberkulins auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren.

Von

Masaru Osawa.

(Abgeschlossen am 15. März 1922.)

(Mit 8 Kurven.)

(Eingegangen am 16. X. 1923.)

1. Einleitung.

Wie ich in einer an anderer Stelle (1) zur Veröffentlichung gelangenden Arbeit gezeigt habe, ist im Blutplasma von Lungentuberkulösen eine vasokonstriktorische Substanz nachzuweisen, deren Identität mit dem Adrenalin durch ihre Labilität gegenüber Sauerstoffeinwirkung und deren Angriffspunkt an den peripheren Sympathikusendigungen sichergestellt werden konnte. Im normalen Plasma wurde bei der angewandten Methode eine derartige gefäßzusammenziehende Substanz regelmäßig vermißt. Ich mußte mir daraufhin die Frage vorlegen, wie es zum Auftreten einer pathologischen Hyperadrenalinämie bei Lungenkranken kommen kann.

Eine vermehrte Produktion von Adrenalin kann auf zweierlei Weise herbeigeführt werden:

1. indirekt durch Reizung des die Nebennierensekretion regulierenden Nervus Splanchnicus,

2. durch direkte Einwirkung gewisser Stoffe auf die Nebennieren.

Stewart und Rogoff (2) beobachteten bei der Katze 10—15fache Vermehrung der Adrenalinsekretion nach subkutaner Physostigmininjektion. Splanchnikotomie hatte keinen Einfluß auf diese Erscheinung. Daraus schließen sie auf eine periphere Reizwirkung des

Physostigmins. P. Trendelenburg (4) beschrieb eine befördernde Wirkung des Philokarpins und des Nikotins, wenigstens vorübergehend, auf die Adrenalinsekretion. Nach eingehenden Untersuchungen von Stewart und Rogoff (5) befördert auch Strychnin die Ausschüttung des Produkts der Nebennieren.

Nach Vincent und Hollenberg (7) findet man nach Fasten in den Nebennieren der Katze eine auffallende Zunahme des Adrenalins, bei lange fortgesetzter Nahrungskarenz dagegen eine Abnahme des chromaffinen Gewebes und des Adrenalingehalts der Nebenieren. Aus dieser Beobachtung ergeben sich nach Meinung der Verfasser korrelative Beziehungen zwischen dem allgemeinen Stoffwechsel und den Nebennieren.

Es erschien zunächst geboten, experimentelle Untersuchungen darüber anzustellen, ob etwa im Kreislauf Tuberkulöser vorhandenes Tuberkulin auf dem Umweg einer Beeinflussung der Nebennieren eine Ausschwemmung von Adrenalin veranlaßt, nachdem ich in der vorigen Arbeit bereits zeigen konnte, daß Tuberkulinzusatz zur Durchspülungsflüssigkeit des Laewen-Trendelenburgschen Präparats keine Vasokonstriktion zur Folge hatte.

2. Versuchsergebnisse.

a) Methodisches.

Es wurden zu dieser Arbeit nur männliche oder nicht schwangere weibliche Kaninchen verwendet. Mittels der Methode von Stewart und Rogoff wurde Blut aus der Vena suprarenalis gewonnen und seine Gefäßwirkung als Oxalatplasma bei Durchströmung des Laewen-Trendelenburgschen Präparats geprüft.

Man fixiert ein Kaninchen auf dem Operationstisch mit Wärmeregulationsvorrichtung und führt unter möglichster Vermeidung von Blutungen die Laparotomie in der Linea alba aus. Dabei werden alle Venen, die in die Hohlvene einmünden, außer den beiderseitigen Venae suprarenales unterbunden. Ferner unterbindet man die Hohlvene an ihrem unteren und oberen Teile nahe der Einmündungsstelle der beiderseitigen Nebennierenvenen, wodurch eine sogenannte Cavatasche gebildet wird, aus der in bestimmten Zeitabschnitten jeweils Blut zur Untersuchung entnommen werden kann. Vor der Tuberkulininjektion erfolgt die erste Blutentnahme aus der Cavatasche. Das durch Zusatz von 1%igem Kaliumoxalat gewonnene Plasma dient zum Kontrollversuch. Darauf erhält das Kaninchen eine gewisse Menge von Alttuberkulin (Koch) in die Ohrvene, in Abständen von 30 Minuten wird durch Punktion der Cavatasche neuerdings Blut entnommen. Das Oxalatplasma wird bis zur Anstellung des Versuchs, überschichtet mit Paraffinum liquidum zur Vermeidung einer Berührung mit der Luft, an einem dunkeln und kühlen Orte aufbewahrt, da es sonst zu einem Abbau der wirksamen vasokonstriktorischen Substanz durch Lichtzutritt kommen kann.

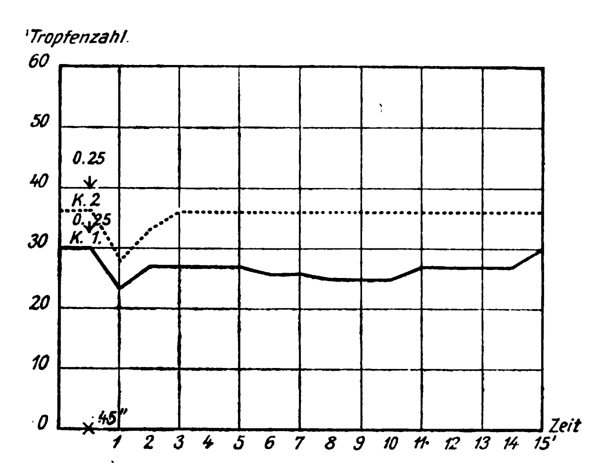
Die Herstellung des Laewen-Trendelenburgschen Präparats ist immer nach der Originalangabe ausgeführt worden, wobei nur ganz kleine Modifikationen zur Erleichterung der Operation vorgenommen wurden. An Stelle von Rana esculenta habe ich mittelgroße japanische Kröten (Bufo vulgaris) verwendet.

Der Versuch wurde begonnen, nachdem eine konstante Anzahl von 30—50 Tropfen in einer Minute erhalten war, wobei die Messung der Tropfenzahl mit der Stoppuhr vorgenommen wurde. Plasma wurde stets in der Menge von 0,25 ccm zur Durchströmungsflüssigkeit zugefügt und die Beobachtung 45 Sekunden danach begonnen.

b) Kontrollversuche.

1. Einfluß des operativen Eingriffs auf die Adrenalinsekretion.

In einem Vorversuch war zunächst festzustellen, welche Wirkung ein Eingriff an sich wie eine Laparotomie mit Unterbindung zahlreicher Gefäße auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren ausüben kann. Stewart und Rogoff (2) hatten selbst bereits besondere Versuche angestellt, um den etwaigen Einwand zu entkräften, daß das operative Vorgehen mit Öffnung der Bauchhöhle zur Adrenalinbestimmung im Nebennierenblut ungeeignet sei. Sie erhielten nämlich auch bei der Untersuchung des Blutes, welches bei retroperitonealem Vorgehen aus den freigelegten Nebennierenvenen gewonnen wurde, die gleichen Versuchsergebnisse wie bei der Laparotomie. Immerhin ist



Kurve 1. Kaninchen 2. K_1 = Plasma, direkt nach der Operation.
K_2 = Plasma, 30 Minuten nach der Operation.

meines Erachtens die retroperitoneale Freilegung der Nebennieren ebenfalls als ein nicht unerheblicher Eingriff zu betrachten. Des-

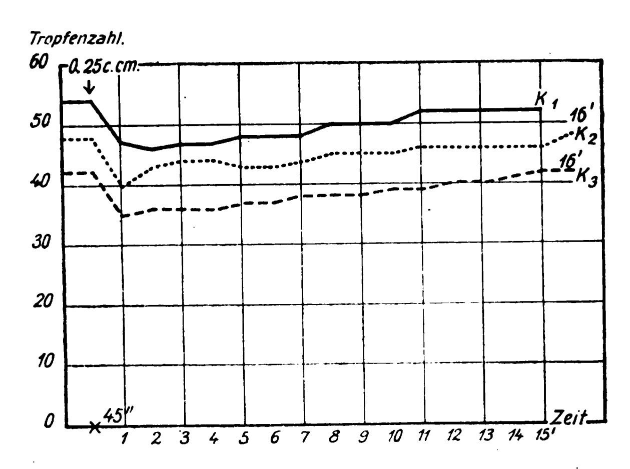
wegen schien es mir erwünscht, vorher auf andere Weise festzustellen, welchen Einfluß die ausgeführte Operation auf die Adrenalinausschüttung auszuüben vermag. Ich habe es deshalb unternommen, den Adrenalingehalt des aus der Cavatasche gewonnenen Blutes am sonst unbeeinflußten Tier in mehreren Versuchen zu bestimmen, indem in gewissen Intervallen aus der Cavatasche Blut entnommen wurde (Kurve 1).

Aus obiger Kurve ergab sich, daß der operative Eingriff selbst in keiner Weise die Adrenalinausscheidung der Nebennieren beeinflußte.

2. Einfluß der Injektion eines Organextraktes auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren.

Wie ich schon kurz erwähnte, wirken einige Alkaloide fördernd auf die Adrenalinausscheidung.

Nach Untersuchungen von I. Otto und John C. Scott (8) können auch Eiweißstoffe im allgemeinen eine Zunahme der Adrenalinsekretion hervorrufen. Auch nach Injektionen von Extrakten der Schilddrüse, Thymus, Zirbeldrüse, Pankreas, Hoden, Eierstock, Epithelkörperchen und Milz, welche vorher durch Kochen und Filtrieren eiweißfrei gemacht wurden, konnten beide Autoren außer bei Ver-



Kurve 2. K_1 = Plasma, direkt nach der Operation. K_2 = Plasma, 30 Minuten nach der Injektion des Thymusextraktes. K_3 = Plasma, 50 Minuten nach der Injektion des Thymusextraktes. Injizierte Dosis des Extraktes = 0,5 ccm.

wendung von Milzextrakt eine Zunahme des Adrenalins im Nebennierenvenenblut wahrnehmen.

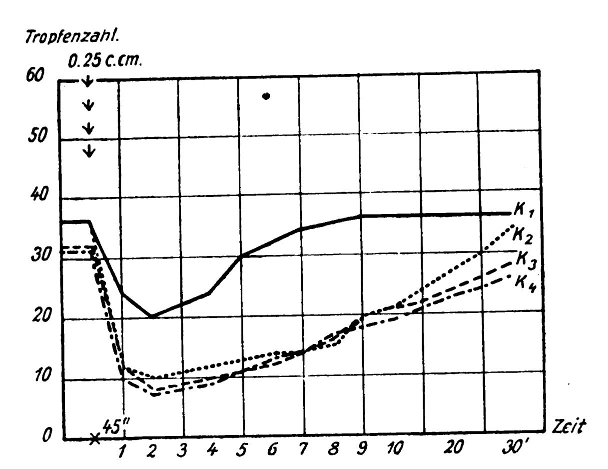
Diese Angaben habe ich in der Weise nachgeprüft, indem ich 1%igen eiweißhaltigen Extrakt der Thymusdrüsen von weißen Ratten als Injektionsmaterial verwendete. Zunächst wurde beim operierten Kaninchen Blut aus der Vena suprarenalis abgesaugt zum Zwecke des Kontrollversuchs, dann 0,2 ccm des Thymusextraktes in die Ohrvene eingespritzt, 30 und 50 Minuten nach der Injektion Blut aus der Cavatasche wieder entnommen. In den verschiedenen Blutplasmen habe ich den Adrenalingehalt mittels der Laewen-Trendelenburgschen Methode untersucht (Kurve 2).

Die erhaltenen Resultate sind mit der Auffassung von Otto und Scott (7) nicht vereinbar, indem ich zeigen konnte, daß auch eiweißhaltiger Thymusextrakt keinen nennenswerten Einfluß auf die Adrenalinsekretion ausübt.

In diesem Sinne sprechen auch in der letzten Zeit mitgeteilte Untersuchungen von Tokumitsu (9), der nach Injektionen von Bazillenemulsionen aus der Typhus- und Coligruppe keine bemerkenswerte Veränderung der Adrenalinabsonderung hervorrufen konnte. Demnach ist eine fördernde Wirkung von Eiweißstoffen auf die Adrenalinsekretion abzulehnen.

c) Hauptversuch.

Nachdem ich die verschiedenen beim Experiment in Betracht kommenden Fehlerquellen ausschalten konnte, ging ich weiterhin dazu über, die Veränderung des Adrenalingehaltes des Nebennieren-

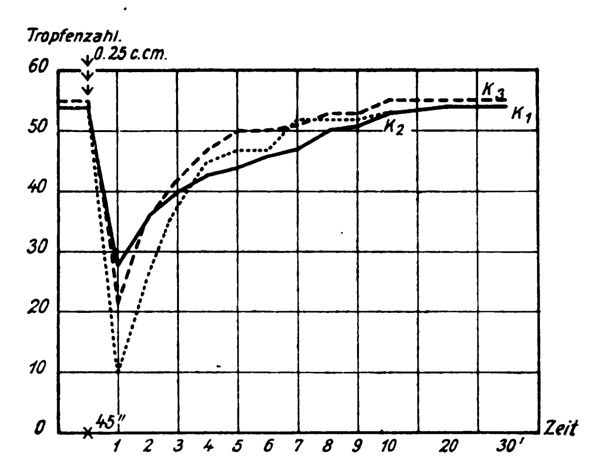


Kurve 3. K_1 = Plasma, direkt nach der Operation. K_2 = Plasma, 30 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_3 = Plasma, 60 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_4 = Plasma, 90 Minuten nach der Tuberkulininjektion. Körpergewicht des Kaninchens = 2200,0 g. Injizierte Dosis des Tuberkulins = 0,05 ccm.

venenblutes nach Injektionen von Alttuberkulin (Kitasato-Institut) zu studieren. Die Untersuchungen wurden in analoger Weise wie die vorigen durchgeführt.

Aus Kurve 3 ist eine sehr deutliche Zunahme des Adrenalingehalts im Blute der Nebennierenvenen nach Tuberkulininjektion (K_2, K_3, K_4) zu ersehen.

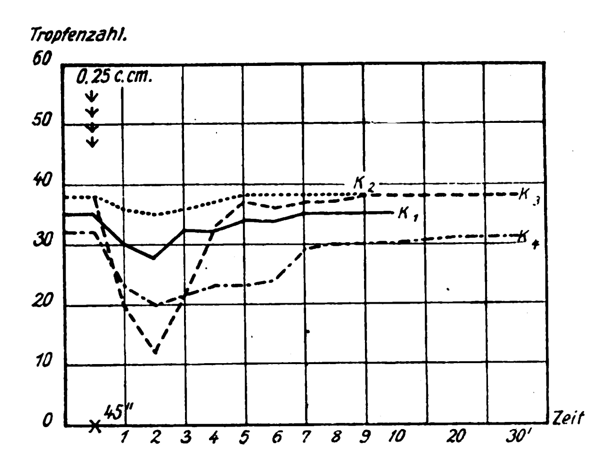
Auch in dem auf Kurve 4 dargestellten Versuch sieht man eine steilere Senkung des absteigenden Schenkels von K_2 und K_3, was ebenfalls besagt, daß die vasokonstriktorische Substanz nach der Tuberkulininjektion in stärkerer Konzentration im Nebennierenvenenblute kreist.



Kurve 4. K_1 = Plasma, direkt nach der Operation. K_2 = Plasma, 30 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_3 = 60 Minuten nach der Tuberkulininjektion. Körpergewicht des Kaninchens = 2500,0 g. Injizierte Dosis des Tuberkulins = 0,05 ccm.

Bei einem anderen Kaninchen (Kurve 5) verwendete ich kleinere Tuberkulindosen entsprechend einem kleineren Körpergewicht. Die Resultate sind hier nicht so einheitlich, indem 30 Minuten nach der Tuberkulininjektion (K_2) vorübergehend eine Herabsetzung der Adrenalinsekretion zu erkennen ist. 30 Minuten später (K_3) kann man bereits wieder eine Steigerung der Adrenalinproduktion feststellen. Nach einer weiteren halben Stunde (K_4) tritt nochmals eine Verminderung des Adrenalingehaltes des entnommenen Blutplasmas in Erscheinung. Es ist möglich, daß dieses Verhalten mit einer verzögert einsetzenden und rasch wieder abklingenden Wirkung des Tuberkulins zusammenhängt.

Die nämlichen Versuche wiederholte ich noch an sieben Kaninchen und erhielt mit einer einzigen Ausnahme das gleiche Resultat wie in Kurve 3 und 4.



Kurve 5. K_1 = Plasma, direkt nach der Operation. K_2 = Plasma, 30 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_3 = Plasma, 60 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_4 = Plasma, 90 Minuten nach der Tuberkulininjektion. Körpergewicht des Kaninchens = 1460,0 g. Injizierte Dosis des Tuberkulins = 0,02 ccm.

d) Experimente an mit Nikotin vergifteten Kaninchen.

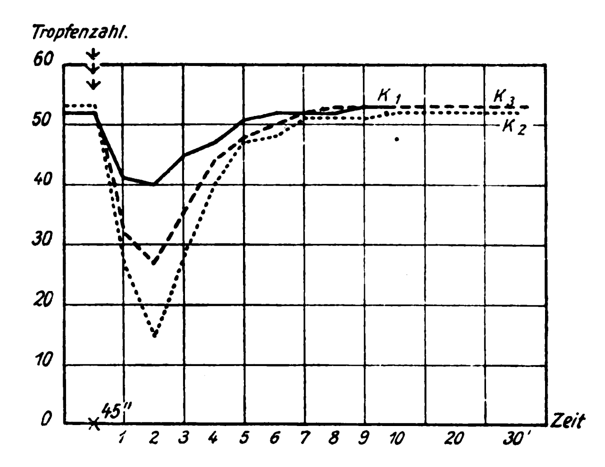
In dem vorhergehenden Abschnitt ließ sich einwandfrei eine Reizwirkung des Tuberkulins auf die Nebennierenfunktion erweisen. Daran schlossen sich Versuche, um den Angriffspunkt des Tuberkulins näher kennen zu lernen.

Stewart und Rogoff hatten in ihren Untersuchungen, wie bereits oben erwähnt, die periphere Wirkung des Physostigmins daraus geschlossen, daß seine Reizwirkung auch nach Splanchnikotomie vorhanden war.

Man kann aber auch ohne Unterbrechung der Verbindung zwischen Peripherie und Zentrum seit Langley (10) auf pharmakologischem Wege den Angriffspunkt eines Medikaments näher kennen lernen, wenn man die elektive Wirkung des Nikotins auf das vegetative Nervensystem zu Hilfe nimmt. Dabei ist eine gewisse fördernde Wirkung des Nikotins auf die Adrenalinabsonderung zu berücksichtigen, worauf von P. Trendelenburg (4) hingewiesen wurde.

Zur Bestimmung des Angriffspunktes des Tuberkulins verwendete ich demgemäß an Stelle der Splanchnikotomie die Ausschaltung der präganglionären Fasern durch Nikotin. Die Menge des in die Ohrvene des Kaninchens eingespritzten Nikotins betrug immer 0,2 mg.

30 Minuten nach der Nikotininjektion wurden die oben beschriebenen Versuche wiederholt und dabei folgende Resultate erhalten (Kurve 6).

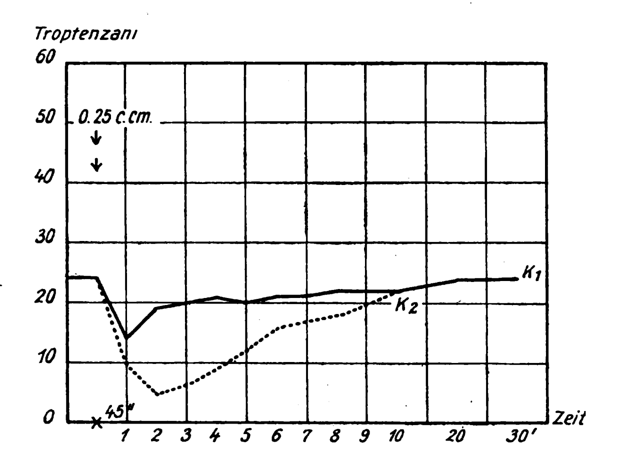


Kurve 6. K_1 = Plasma, direkt nach der Operation. K_2 = Plasma, 30 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_3 = Plasma, 60 Minuten nach der Tuberkulininjektion. Körpergewicht des Kaninchens = 1640,0 g. 0,2 ccm von 0,1⁰/₀iger Nikotinlösung (und zwar als nikotinhaltige physiologische Kochsalzlösung) 30 Minuten vor der Operation in die Ohrvene eingespritzt. Injizierte Dosis des Tuberkulins = 0,03 ccm.

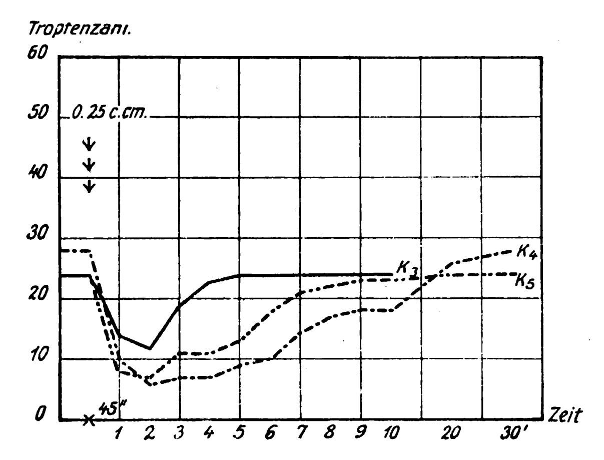
Wie schon erwähnt, wirkt auch Nikotin an sich vorübergehend fördernd auf die Adrenalinsekretion. Deshalb begann ich die Experimente stets erst 30 Minuten nach der Einverleibung von Nikotin. Immerhin erschien es unbedingt notwendig, den Einfluß des Nikotins auf die Nebennierensekretion bei der gewählten Versuchsanordnung noch getrennt festzustellen. Es wurde zu diesem Zwecke beim laparotomierten Kaninchen auch Blut als Material für einen Kontrollversuch schon vor Einspritzung des Nikotins entnommen, außerdem Blut, welches 10 und 30 Minuten nach der Nikotininjektion aus der Nebennierenvene abgesaugt war und mittels der Laewen-Trendelenburgschen Methode mit dem zuerst entnommenen auf seinen Adrenalingehalt verglichen.

Aus den zusammengehörigen Kurven 7a und 7b ergibt sich, daß eine deutliche Steigerung der sekretorischen Tätigkeit der Nebennieren 10 Minuten nach der Einspritzung von Nikotin zutage trat, die aber 30 Minuten später wieder im Abklingen war. Im Anschluß daran ließ sich wieder eine fördernde Wirkung des Tuberkulins auf die Nebennierensekretion nachweisen trotz Vorbehandlung des Tieres

mit Nikotin, was, in Übereinstimmung mit den übrigen Versuchen, auf eine periphere Reizwirkung des Tuberkulins schließen läßt.



Kurve 7a. K_1 = Plasma, vor der Nikotininjektion. K_2 = Plasma, 10 Minuten nach der Nikotininjektion. Körpergewicht des Kaninchens = 1500,0 g. 0,2 ccm von 0,1%iger Nikotinlösung intravenös eingespritzt.



Kurve 7b. K_3 = Plasma, 30 Minuten nach der Nikotininjektion. K_4 = Plasma, 30 Minuten nach der Tuberkulininjektion. K_5 = Plasma, 60 Minuten nach der Tuberkulininjektion.

3. Besprechung.

Nach meinen Versuchsergebnissen konnte ich demnach eine fördernde Wirkung des Tuberkulins auf die Sekretionstätigkeit der Nebennieren konstatieren. Die beobachteten Tatsachen bilden eine

experimentelle Grundlage für eine weitere Erforschung der sicherlich komplizierten Zusammenhänge zwischen Tuberkulineinwirkung und vegetativem Nervensystem. Außerdem sind sie vielleicht geeignet, die in meiner ersten Arbeit im Plasma von Lungentuberkulösen beobachtete pathologische Hyperadrenalinämie verständlich zu machen, wenn auch noch andere Möglichkeiten offengehalten werden müssen.

4. Schluß.

Aus meinen Versuchsergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Tuberkulin kann eine Steigerung der Adrenalinsekretion der Nebennieren beim Kaninchen hervorrufen.

2. Die Wirkung des Tuberkulins setzt peripher ein, weil auch noch eine Förderung der Sekretionstätigkeit der Nebennieren nach Ausschaltung der präganglionären Fasern durch Nikotin nachzuweisen ist.

Bei Vollendung meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Shiga, Direktor der Medizinischen Hochschule zu Keijo, meine Hochachtung aussprechen. Außerdem möchte ich den Herren Prof. S. Iwai, Vorsteher der I. Medizinischen Klinik, sowie Prof. Y. Tokumitsu und Herrn H. Oshima, der bei meinen Experimenten stets assistierte, meinen herzlichen Dank sagen.

Herrn Prof. Guggenheimer von der III. Medizinischen Klinik der Universität Berlin bin ich für die Durchsicht meines Manuskripts zu Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Ztschr. f. d. ges. exper. Medizin im Druck. — 2. Stewart und Rogoff, Journ. of pharm. a. exp. ther. 1921, Bd. 18, Nr. 3. — 3. Dieselben, Americ. journ. of phys. 1921, Bd. 56, Nr. 1. — 4. P. Trendelenburg, Ztbl. f. Herz- u. Gefäßkkh. 1921, Nr. 7 u. 8. — 5. Stewart und Rogoff, zitiert nach Kongreßztbl. Bd. 14. — 6. Osawa, Chosen Igakukai Zasshi (Koreanische Medizinische Zeitschrift) 1922, Nr. 36. — 7. Vincent und Hollenberg, zitiert nach Kongreßztbl. Bd. 17. — 8. Otto und Scott, Journ. of phar. a. exp. ther. 1912, Bd. 3. — 9. Tokumitsu, Vortrag b. d. Chosen, Med. Kongr. im Sept. 1922. — 10. Langley, zitiert nach Experimentelle Pharmakologie Meyer und Gottlieb 1922, 6. Aufl.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Königl. Ungar. Elisabeth-Universität, d. Z. in Budapest.

Quantitative Untersuchungen über synergetische Arzneiwirkungen.

Von

Dr. **Paul Somló.**

(Eingegangen am 27. XI. 1923.)

I. Einleitung.

Von G. Mansfeld.

Seit den Untersuchungen von W. Storm van Leeuwen[1]) und Le Heux[2]) geriet die Frage über synergetische Arzneiwirkungen in eine neue Phase ihrer Entwicklung. Die Einführung einer quantitativen Methode zur Bestimmung der Narkosetiefe — das Verschwinden des homolateralen Beugereflexes an dezerebrierten Tieren — ist als wesentlicher Fortschritt zu begrüßen, durch welchen die Wirkungsstärke von narkotischen Substanzen und ihrer Gemische mit großer Genauigkeit festgestellt werden kann. Die mit dieser Methode ausgeführten Untersuchungen führten zu einem Ergebnis, welches einerseits im Gegensatz zu früheren Untersuchungen stand, andererseits auf Verhältnisse hinwies, die für das Verständnis der Wirkungsweise narkotischer Substanzen bedeutsam erschienen. Diese Versuche, welche schon durch die Einführung exakter quantitativer Methoden die größte Beachtung verdienen, scheinen dazu geeignet, unsere Vorstellungen über synergetische Arzneiwirkungen völlig zu ändern und die Ergebnisse älterer Untersuchungen, als auch manche Erfahrungen der praktischen Medizin auf irrtümliche Beobachtung oder Deutung

1) W. Storm van Leeuwen, Über den Synergismus von Arzneimitteln, I. Mitteilung. Pflügers Arch. 1916, Bd. 166, S. 66.

2) J. W. Le Heux, Über den Synergismus von Arzneimitteln, II. Mitteilung. Ebenda 1919, Bd. 174, S. 105.

der Erscheinungen zurückzuführen. Indessen scheint es aber auch, daß gewisse Ergebnisse dieser Untersuchungen einer weiteren Aufklärung bedürfen, bevor sie in ihrer wahren Bedeutung voll gewürdigt werden können.

Zunächst glauben wir jener Erscheinung Beachtung schenken zu müssen, daß bei der kombinierten Narkose mehr Gift im Blute kreist als es den wirksamen Konzentrationen der einzelnen Komponenten entsprechen würde und dies um so eher, weil die genannten Forscher, offenbar mit Rücksicht auf die recht komplizierten Verhältnisse ihrer Versuchsmethodik, nur den Schluß zogen, daß es sich um einfache Addition und nicht um eine Potenzierung von Wirkungen handelt. Demgegenüber scheint es, daß die Entscheidung der Frage, ob es sich um eine Abschwächung der Narkosewirkung handelt, für das nähere Verständnis der Wirkungsweise von Narkotizis von Bedeutung wäre, und so war es angezeigt, durch weitere quantitative Untersuchungen diese Verhältnisse zu klären.

Eine weitere Frage, welche eine Untersuchung erforderte, ergibt sich aus einer Erscheinung, welche weniger in den Einzelarbeiten der genannten Forscher, als in einer zusammenfassenden Darstellung Storm van Leeuwens[1]) zum Ausdruck kommt, und zwar die Beurteilung der Wirkungsstärke von Narkotika auf Grund quantitativer Bestimmung der Zellfunktionen. Wenn es auch als wesentliches Merkmal der Narkotika betrachtet wird, daß innerhalb gewisser Grenzen die Intensität der Wirkung der Konzentration proportional ist, wurde bei Ermittelung von Grenzkonzentrationen stets das Erreichen eines Endzustandes erstrebt, welcher mehr minder vollkommen einen Gleichgewichtszustand zwischen Narkotikumlösung und Zelle darstellte. Demgegenüber wurde von den genannten Autoren zu einem freigewählten Zeitpunkt die Konzentration der Narkotika und die Verminderung der Leistung quantitativ bestimmt und daraus auf die narkotische Kraft geschlossen.

Diese Art quantitativer Bestimmung der Narkosewirkung erscheint von prinzipieller Wichtigkeit zu sein, denn es konnte auf diese Art die sogenannte Konzentration-Wirkungskurve (K.-W.-Kurve) der Narkotika konstruiert und verschiedene Typen der Arzneiwirkungen festgestellt werden[2]), woraus dann Schlüsse von grundlegender Bedeutung auf Art und Weise von Arzneiwirkungen gezogen wurden.

1) Storm van Leeuwen, Über die Wirkung von Arzneigemischen. Die Naturwissenschaften 1920, Heft 48.

2) Derselbe, Über den Synergismus von Arzneimitteln. III. Mitteilung. Pflügers Arch. 1919, Bd. 174, S. 120.

Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß diese Art der Bestimmung zu einer irrigen Beurteilung der Wirkungsstärke von Narkotika und ihrer Kombinationen führen könnte, nachdem mit der, für derartige Untersuchungen u. E. unerläßliche Einführung des Zeitfaktors nicht Rechnung getragen wurde. Die Grundbedingung für die Bestimmung der Wirkungsstärke von Narkotika ist das Abwarten eines Gleichgewichtszustandes zwischen Narkotikumlösung und Zelle, denn falls wir nur die Konzentration der Narkoselösung zu einem Zeitpunkt bestimmen, in welchem die Zellfunktion eine gewisse Änderung erfuhr, wobei es gleichgültig ist, ob sie nur um 50% abnahm oder völlig erloschen sei, so haben wir keine Gewähr, daß diese Wirkung nicht schon bei einer geringeren Konzentration eingetreten wäre, falls sie längere Zeit auf die Zelle eingewirkt hätte. Ohne an den Versuchen Kritik üben zu wollen, glauben wir, daß es notwendig sei — gerade um ihre Bedeutung richtig würdigen zu können — noch weitere Untersuchungen anzustellen. Denn es erscheint vorläufig nicht als erwiesen, daß die im Blute gefundenen Konzentrationen in einem bestimmten Stadium der Narkose die wahren Grenzkonzentrationen darstellten und nicht höhere waren als jene, welche beim Erreichen des Gleichgewichtszustandes bereits die Narkose der Ganglienzelle bewirkt hätten.

Um diese Fragen zu entscheiden, war es erwünscht, eine Versuchseinrichtung zu wählen, welche eine größere Übersicht der Verhältnisse gestattet, dabei aber die quantitative Verfolgung der narkotisierten Zellfunktionen mit genügender Genauigkeit gestattet. Zu diesem Zweck erschien das Nerv-Muskelpräparat von Fröschen als besonders geeignet, ein Versuchsobjekt, welches für quantitative Narkoseversuche schon von Höber[1]) mit Erfolg angewendet wurde und an welchem nach unseren Erfahrungen die indirekte Erregbarkeit viele Stunden unverändert sich erhält und die Wirkungsstärke narkotischer Verbindungen durch die Bestimmung der elektrischen Reizschwelle auf das Genaueste zu verfolgen ist. So hatte ich Herrn Dr. Somló veranlaßt, die eben angedeuteten Fragen an diesem Versuchsobjekt zu untersuchen, und über das Ergebnis seiner Untersuchungen wird er im folgenden selbst berichten.

II. Versuchseinrichtung.

Als Versuchsobjekt diente der in üblicher Weise unter größter Schonung frei präparierte M. gastrocnemius von Rana esculenta in Verbindung mit dem N. ischiadicus, welcher in seiner ganzen Länge

1) R. Höber, Zur Theorie der Narkose. Pflügers Arch. 1919, Bd. 174, S. 218.

freipräpariert wurde. Das Präparat kam sofort in — bei Zimmertemperatur mit Sauerstoff gesättigte — Ringerlösung von der Zusammensetzung: 0,6% NaCl, 0,01% $Ca \cdot Cl_2$ · sicc. 0,01% KCl. Nach der O_2-Sättigung wurde diese Lösung auf 0,002 norm. $NaHCO_3$ gebracht. Vor jedem Versuch wurden die gewünschten Narkotikumkonzentrationen mit dieser Lösung hergestellt. Eine gründliche Sättigung mit Sauerstoff ist Vorbedingung für das Erhalten exakter Werte, da während des Versuches, mit Rücksicht darauf, daß auch flüchtige Narkotika zur Anwendung kamen, kein Durchperlen mit Sauerstoff möglich war. Dann mußte das Präparat in einer im Verhältnis zu seinem Volum sehr großen Menge der Lösung untergebracht werden, damit ihm für die Dauer des Versuches, welche über 2 Stunden betrug, ein genügend großes Sauerstoffreservoir zur Verfügung stehe. Der Muskel wurde stets in 250 ccm Lösung eingehängt an ein Myograph befestigt, das, mit Elektroden versehen, die Zuführung von Strömen für direkte und indirekte Reizung gestattete. Durch Senken des Behälters konnte das Präparat zu jeder Zeit aus der Lösung entfernt werden, was für das Reizen und das Auswechseln der Lösungen notwendig war. Zur Prüfung der Reizschwelle, was $^1/_4$stündlich durch Einzelinduktionsströme geschah, wurde der Muskel aus der Lösung entfernt (wobei die Elektroden an ihrem Platze unverrückbar verblieben) und nach beendeter Reizung sofort wieder in die Lösung gebracht. Zur Reizung diente ein nach Kronecker geeichtes großes Schlitteninduktorium, welches stets durch zwei Akkumulatoren von 4 Volt Spannung gespeist war. Als Maß der Narkosewirkung diente das Erlöschen der Nervenerregbarkeit in einer Konstanten und genügend langen Zeit, welche in allen Versuchen $1^1/_2$ Stunden betrug. Jedesmal wurde auch die Reizschwelle für die Muskelerregbarkeit festgestellt, welche sich natürlich bei den angewendeten Konzentrationen nicht wesentlich änderte. Diese Prüfung diente nur als Kontrolle, um uns von der Erregbarkeit des Effektorgans zu überzeugen. Vor der Anwendung des Narkotikums verblieb das Präparat 45—60 Minuten in der Ringerlösung, und jede Viertelstunde wurde die Reizschwelle geprüft. Nach Einbringen in die Narkotikumlösung wurde dann das Präparat sich selbst überlassen und nach 1 Stunde die erste, nach $1^1/_4$ Stunden die zweite, nach $1^1/_2$ Stunden die dritte und letzte Prüfung der Reizschwelle ausgeführt.

III. Versuche.

Bei der großen Anzahl der Versuche, welche ausgeführt wurden, ist es nicht möglich, sämtliche Protokolle in extenso anzuführen, und

deshalb werden die Ergebnisse tabellarisch mitgeteilt. Die Angabe der Reizschwelle geschah in relativen Kronecker-Einheiten (»rel. Kr.-E.«). Relativ müssen wir sie nennen, weil nicht zwei Daniels angewendet wurden, mit welchen der Apparat geeicht ist, sondern zwei Akkumulatoren. Durch Winkeldrehung und Verschieben der sekundären Rolle ließ sich die Stromstärke von 0—13500 Kroneckereinheiten ändern. Erfolgte bei diesem höchsten Betrag also bei völlig zusammengeschobenen Rollen keine Zuckung, so wurde die Erregbarkeit als erloschen betrachtet und die Reizschwelle in den Tabellen mit ∞ bezeichnet. Alle anderen Werte der Erregbarkeit sind zahlenmäßig in relativen Kroneckereinheiten der Reizschwelle angegeben. Um diese richtig zu bewerten, muß bemerkt werden, daß diese in den Normalperioden und Blindversuchen recht konstant waren. Sofort nach Einbringen des Präparates in die Ringerlösung war die Erregbarkeit fast immer etwas geringer, als nach einer Viertelstunde. Ein Absinken der Reizschwelle von 100 auf 20—30 Kroneckereinheiten war öfters zu beobachten, blieb aber dann bis auf 10—20 Kroneckereinheiten konstant. Die Angaben der Reizschwelle in den Tabellen »Vor der Narkose« geben den Wert der letzten Reizung in reiner Ringerlösung an, also vor Einhängen des Präparates in die Narkotikumlösung. Es wurden, um die Konstanz der Reizschwelle ohne Narkose zu prüfen, Versuche angestellt, in welchen das Präparat bis zu 3 Stunden in Ringerlösung verblieb und alle Viertelstunden die Reizschwelle geprüft wurde. Auch dabei zeigte sich eine große Konstanz, wobei die Differenzen 50—60 Kroneckereinheiten nicht überschritten.

Ähnlich verhielt sich die Reizschwelle für die direkte Erregbarkeit. Hier sahen wir vor Anwendung der Narkotika in der Normalperiode von 1 Stunde Änderungen um 20—30 Kroneckereinheiten, und in längeren Versuchen stieg sie in reiner Ringerlösung um 50 bis 60 Kroneckereinheiten. Die Lösungen der flüssigen Narkotika wurden volumetrisch bereitet, die Gewichtsprozente und ihre molekulare Konzentration unter Berücksichtigung des spezifischen Gewichts berechnet. Durch Versuche mit den einzelnen Narkotika wurde zunächst die wirksame Grenzkonzentration »N« festgestellt und in den Kombinationsversuchen Bruchteile dieser Grenzkonzentration miteinander vermengt angewendet auf ihre Wirksamkeit geprüft.

A. Chloroform und Äther.

Verwendet wurden reinstes Chloroform und Äther pro Narkosi, welche mit genau kalibrierter Pipette und Meßkolben auf die ge-

wünschte Konzentration gebracht wurden. Der Äther wurde von seinem Wassergehalt befreit. Die Ergebnisse sind aus den folgenden Tabellen zu ersehen.

Tabelle 1.

Chloroformversuche.

Versuch Nr.	Chloroform-Konzentration			Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten		Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten	
	Grammmolekular pro l	Gew.%	Vol.%	vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose	vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose
6	0,0012	0,0147	0,010	10	20	60	150
14	0,0012	0,0147	0,010	20	20	200	200
15	0,0018	0,0220	0.015	15	20	90	200
22	0,0020	0,0249	0.017	10	20	100	150
16	0,0024	0,0294	0,020	20	∞	300	800
5	0,0030	0,0367	0.025	10	∞	80	400
4	0,0061	0,0735	0.05	30	∞	70	300
3	0,0123	0,147	0,10	10	∞	70	2250
2	0,0246	0,294	0,20	20	∞	50	∞

Tabelle 2.

Ätherversuche.

Versuch Nr.	Äther-Konzentration			Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten		Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten	
	Grammmolekular pro l	Gew.%	Vol.%	vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose	vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose
8	0,0096	0,0714	0,1	40	40	90	200
9	0,0481	0,3570	0,5	30	30	300	400
34	0,0771	0,5712	0,8	30	40	500	800
10	0,0771	0.5712	0,8	40	200	200	700
33	0,0867	0,6426	0,9	30	∞	500	900
11	0,0867	0,6426	0,9	20	∞	80	300
7	0,0963	0,7140	1,0	30	∞	200	500

Diese Versuche (siehe Tabelle 1 und 2) zeigen zunächst, daß die gewählte Methode sehr geeignet ist für die Ermittelung der narkotischen Grenzkonzentration. Für das Chloroform beträgt sie

0,029 Gew. %, für den Ather 0,64 Gew. %. Wir sehen auch, daß in unseren Versuchen, in welchen, zufolge genügend langen Versuchszeiten, das Eintreten eines Gleichgewichtszustandes wohl angenommen werden kann, der Übergang von ungeschwächter Erregbarkeit zur vollständigen Narkose ein überaus scharfer ist. Bei einer Chloroformkonzentration von 0,025 Gew. % war die Nervenfunktion noch intakt, bei 0,029 Gew. % trat vollkommene Narkose ein (Versuch 16 und 22). Ähnliches sehen wir auch für den Äther: In Versuch 34 war bei 0,57 Gew. % gar keine Wirkung, in Versuch 10 nur eine geringe Abnahme der Erregbarkeit. In den Versuchen 11 und 33, in welchen die Konzentration nur um 0,1 Vol. % höher lag, war die Narkose vollständig. Ganz ähnliche Verhältnisse treten auch in allen anderen Versuchen zutage. Wenn wir also für die unerläßliche Vorbedingung der Ermittelung von Giftwirkungen, d. i. für den Eintritt eines Gleichgewichtszustandes, Sorge tragen, so ist die Verminderung der Erregbarkeit keineswegs der Konzentration proportional, und zwar deshalb nicht, weil, abgesehen von zwei, vielleicht durch Versuchsfehler bedingte Ausnahmen (Versuch 10 und 31) es überhaupt keine Konzentration gibt, welche eine Verminderung der Erregbarkeit herbeiführt, die als Endzustand der Narkosewirkung zu betrachten wäre. Wir glauben also schon aus diesen Versuchen annehmen zu dürfen, daß die Bestimmung der Wirkungsintensität von Narkotika, gemessen an der bloßen Verminderung von Zellfunktionen ohne Berücksichtigung des Zeitfaktors, zu Irrtümern führen könnte und nicht geeignet ist, die wahren Grenzkonzentrationen festzustellen.

Bezüglich der Kombinationsversuche unterrichtet uns die Tabelle 3. Die Summe der angewendeten Bruchteile der wirksamen Konzentration der einzelnen Komponenten »N« ersehen wir aus der Kolumne 6 mit der Überschrift »Summe«. Es ist daraus gleich zu ersehen, daß von einer Potenzierung keine Rede sein kann. Unterhalb des Wertes $N = 1{,}00$ war kein einziges Mal eine narkotische Wirkung eingetreten. Auch bei Anwendung von $50 + 50\%$ der wirksamen Grenzkonzentrationen war noch keine Wirkung eingetreten, und man sieht sogar in zwei Versuchen nach 1,20 N und 1,30 N völlig intakte Zellfunktionen. Diese Ergebnisse decken sich vollkommen mit jenen von Storm van Leeuwen und Le Heux, welche auf eine gegenseitige Abschwächung der Narkotika hinwiesen.

Um über die nähere Ursache dieser Abschwächung etwas zu erfahren, schien es uns nicht überflüssig, zu prüfen, ob es bei gleicher »Summe« von N gleichgültig sei, in welchem Maße die einzelnen Komponenten an der Mischung teilnehmen, denn es könnte sich um

Tabelle 3.

Chloroform und Äther.

Versuch Nr.	Gew.% Chloroform	Gew.% Äther	Bruchteile der wirksamen Grenzkonzentration: Chloroform in N	Bruchteile der wirksamen Grenzkonzentration: Äther in N	Summe in N	Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten: vor der Narkose	Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten: nach 1½ Stunden Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten: vor der Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten: nach 1½ Stunden Narkose
13	0,0059	0,1066	0,2	0,16	0,36	20	20	100	150
17	0,0088	0,2281	0,3	0,35	0,65	10	10	80	200
18	0,0103	0,2827	0,35	0,44	0,79	20	20	70	200
31	0,0088	0,3856	0,30	0,60	0,90	40	600	700	1250
30	0,0118	0,3534	0,40	0,55	0,95	30	60	600	800
19	0,0147	0,3213	0,50	0,50	1,00	10	20	90	60
32	0,0059	0,5141	0,20	0,80	1,00	40	∞	900	1250
20	0,0176	0,3856	0,60	0,60	1,20	20	40	180	250
29	0,0147	0,4498	0,50	0,70	1,20	20	∞	500	800
24	0,0074	0,6426	0,25	1,00	1,25	20	∞	60	500
28	0,0176	0,4498	0,60	0,70	1,30	20	∞	400	1500
27	0,0206	0,3856	0,70	0,60	1,30	20	40	200	400
26	0,0176	0,5141	0,60	0,80	1,40	20	∞	150	600
23	0,0235	0,3856	0,80	0,60	1,40	20	∞	250	400
21	0,0206	0,4498	0,70	0,70	1,40	10	∞	150	250
25	0,0176	0,5783	0,60	0,90	1,50	40	∞	—	—

eine Verdrängung von der Oberfläche handeln, ist doch die Adsorption von Giften, auch von lipoidlöslichen, gewiß als eine Vorbedingung der Wirkung anzusehen. Es scheint nun in der Tat bei gleicher Gesamtkonzentration die Wirkung verschieden zu sein, je nachdem die eine oder die andere Komponente in der Mischung überwiegt, was aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich ist.

Versuch Nr.	N	Wirksame Konzentration: Chloroform in %	Wirksame Konzentration: Äther in %	Wirkung
19	1,00	50	50	—
32	1,00	20	80	Narkose
20	1,20	60	60	—
29	1,20	50	70	Narkose
24	1,25	25	100	Narkose
27	1,30	70	60	—
28	1,30	60	70	Narkose

Wenn wir bedenken, daß in den Versuchen der Tabelle 1 und 2 die wirksamen Konzentrationen sehr scharf, auf 0,1 Vol.% festzustellen waren, so können wir die großen Schwankungen in diesen Versuchen nicht auf Fehler der Methode beziehen. Wir sehen, daß, obwohl bei N = 1,00 in einem Versuch Narkose eintrat, bei 1,2 N und 1,3 N in je einem Versuch die Mischung unwirksam war. Wir glauben, daß diese großen Schwankungen auf die ungleiche Beteiligung der einzelnen Komponenten zu beziehen sind. Ob aber in dieser Richtung eine Gesetzmäßigkeit herrscht, läßt sich heute noch nicht sagen. Jedenfalls fällt es auf, daß von den sieben Versuchen in jenen vier Versuchen die Narkose eintrat, in welchen der Äther gegenüber dem Chloroform im Überschuß war, was darauf hindeuten würde, daß die abschwächende Wirkung von Chloroform stärker wäre als jene des Athers. Es sei aber hier gleich vorweggenommen, daß eine ähnliche Beziehung zwischen Äther und Alkohol nicht nachgewiesen werden konnte, obschon darauf besonders geachtet wurde. Immerhin scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, daß bei der Untersuchung von Kombinationswirkungen nicht allein auf die Gesamtsumme der Teilkonzentrationen, sondern auch auf das Verhältnis der einzelnen Komponenten in der Arzneimischung zu achten sein wird, was bei genauer Kenntnis der Verhältnisse einst praktische Bedeutung erlangen könnte.

Schließlich sehen wir noch aus der Tabelle 3, daß bei 1,40 N in jedem Fall die Narkose eintritt, unabhängig von der Beteiligung der einzelnen Komponenten.

B. Äther und Äthylalkohol.

Da die eben mitgeteilten Versuche in der Zeit zwischen 10. II.—27. III. 1922, die gleich mitzuteilenden Versuche mit Alkohol aber erst im Sommer 1922, und zwar vom 2. VI.—19. VI., ausgeführt wurden, konnten die an den in Gefangenschaft überwinterten Fröschen ermittelten Werte der Ätherwirkung für die Kombination Äther—Alkohol nicht verwertet werden, denn es zeigte sich, daß die frisch eingefangenen Sommerfrösche eine etwas höhere Resistenz gegenüber dem Äther aufweisen, als die Winterfrösche. Es mußte also, um die Teilkonzentrationen des Äthers in den Kombinationsversuchen richtig zu bemessen, noch einmal die wirksame Grenzkonzentration von Äther an den Sommerfröschen ermittelt werden.

Wie aus der Tabelle 4 zu ersehen ist, lag die wirksame Grenzkonzentration für Äther in diesen Versuchen bei 1,2 Vol.%, also um etwa ein Drittel höher, als an den Winterfröschen. Die am selben

Froschmaterial zur selben Jahreszeit ermittelte Grenzkonzentration für Alkohol betrug 3,6 Gew.%, während 3,2 Gew.% noch unwirksam war.

Tabelle 4.

Ätherversuche an Sommerfröschen.

Versuch Nr.	Äther-Konzentration			Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten		Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten	
	Grammmolekular pro l	Gew.%	Vol.%	vor der Narkose	nach 1½ Stunden Narkose	vor der Narkose	nach 1½ Stunden Narkose
82	0,0771	0,5712	0,8	10	30	50	100
83	0,0867	0,6426	0,9	10	20	30	200
104	0,0963	0,7140	1,0	10	200	90	400
88	0,0963	0,7140	1,0	20	100	40	100
87	0,1060	0,7854	1,1	10	30	50	100
89	0,1156	0,8568	1,2	10	∞	70	300
85	0,1156	0,8568	1,2	10	∞	40	300
91	0,1252	0,9282	1,3	10	∞	30	400
90	0,1252	0,9282	1,3	10	∞	50	1500
92	0,1349	0,9996	1,4	10	∞	—	—

Tabelle 5.

Äthylalkohol.

Versuch Nr.	Alkohol-Konzentration			Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten		Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten	
	Grammmolekular pro l	Gew.%	Vol.% (96% Alkohol)	vor der Narkose	nach ½ Stunde Narkose	vor der Narkose	nach 1½ Stunden Narkose
75	0,0876	0,4035	0,5	10	40	10	40
76	0,1752	0,8070	1,0	20	30	50	40
105	0,7010	3,2280	4,0	30	40	200	300
77	0,7010	3,2280	4,0	80	10	10	300
80	0,7886	3,6315	4,5	40	∞	100	2250
79	0,8762	4,0350	5,0	40	∞	80	1250
78	0,8762	4,0350	5,0	10	∞	90	1250
86	0,9638	4,4385	5,5	20	∞	40	2000
84	0,9638	4,4385	5,5	10	∞	40	400
81	0,9638	4,4385	5,5	10	∞	40	1500
74	1,0515	4,8420	6,0	10	∞	10	3000
73	1,4020	6,4560	8,0	10	∞	10	8000

Der scharfe Übergang von intakter Funktion zur völligen Narkose zeigte sich auch in diesen Versuchen, aber noch besser kam es

Tabelle 6.

Äther und Alkohol.

Versuch Nr.	Gew. % Äther	Gew. % Alkohol	Bruchteile der wirksamen Grenzkonzentration		Summe in N	Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten		Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten	
			Äther in N	Alkohol in N		vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose	vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose
108	0,1714	2,1789	0,2	0,6	0,8	10	50	60	300
107	0,5141	0,7263	0,6	0,2	0,8	20	50	100	700
106	0,3427	1,4526	0,4	0,4	0,8	50	2500	90	2000
93	0,4284	1,8158	0,5	0,5	1,0	10	30	40	300
101	0,4284	1,8158	0,5	0,5	1,0	10	∞	50	2500
103	0,4284	1,8158	0,5	0,5	1,0	10	∞	80	600
110	0,3427	2,1789	0,4	0,6	1,0	10	30	100	1000
111	0,5141	1,4526	0,6	0,4	1,0	10	30	50	400
98	0,2570	2,5421	0,3	0,7	1,0	10	20	70	300
100	0,5998	1,0895	0,7	0,3	1,0	10	40	100	1000
102	0,6854	0,7263	0,8	0,2	1,0	10	∞	70	500
99	0.5141	2,1789	0,6	0,6	1,2	10	∞	200	600
97	0,5141	2,1789	0,6	0,6	1,2	10	∞	50	300
95	0,5141	2,1789	0,6	0,6	1,2	10	50	90	300
94	0,5141	2,1789	0,6	0,6	1,2	20	∞	50	300
96	0,5998	2,5421	0,7	0,7	1,4	20	∞	60	1250

in den Kombinationsversuchen zum Ausdruck. Bei diesen finden sich Konzentrationen, welche sehr hart an der wirksamen Grenze liegen. So ist z. B. 1,2 N als Grenzkonzentration zu betrachten, weil von vier Versuchen dreimal die Narkose vollständig war. In dem einen Versuch, in welchem diese Kombination versagte, war die Erregbarkeit kaum verändert.

Die Kombinationsversuche (Tabelle 6) zeigen, daß auch hier eine Abschwächung der Wirkung in Erscheinung tritt, nachdem bei N = 1,00 von acht Versuchen fünfmal bei N = 1,20, von vier Versuchen einmal keine Narkose eintrat. Auch diese Versuche bestätigen also im wesentlichen das Ergebnis der holländischen Autoren, wenn auch die Abschwächung der Wirksamkeit hier etwas geringer schien, als bei der kombinierten Wirkung von Äther und Chloroform. Eine Abhängigkeit der Wirkungsintensität von der relativen Größe der Teilkonzentrationen, wie wir es bei Chloroform-Äther angedeutet sahen, ließ sich hier, wie schon erwähnt wurde, nicht nachweisen, denn es

erwies sich als gleichgültig, ob die Konzentration des Äthers oder des Alkohols in der Mischung überwog.

C. Urethan und Medinal.

Die wirksame Grenzkonzentration des Urethans war 1,6%, diejenige des Medinals etwa 2% (Tabellen 7 und 8). Die Kombinations-

Tabelle 7.

Äthylurethan.

Versuch Nr.	Urethan-Konzentration Grammmolekular pro l	Urethan-Konzentration Gew.%	Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten vor der Narkose	Reizschwelle für indirekte Reizung nach 1½ Stunden Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten vor der Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung nach 1½ Stunden Narkose
35	0.0112	0,1	50	50	400	500
36	0,0449	0,4	30	40	300	300
37	0,1010	0,9	30	70	400	750
39	0.1122	1.0	20	20	20	300
45	0,1684	1,5	10	30	—	—
60	0,1684	1,5	10	30	10	500
63	0,1796	1,6	10	∞	40	1000
62	0,1908	1,7	20	∞	50	900
57	0,2245	2,0	10	∞	60	400[1]
49	0,2245	2,0	20	∞	70	1250[1]

Tabelle 8.

Medinal.

Versuch Nr.	Medinal-Konzentration Grammmolekular pro l	Medinal-Konzentration Gew.%	Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten vor der Narkose	Reizschwelle für indirekte Reizung nach 1½ Stunden Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten vor der Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung nach 1½ Stunden Narkose
42	0.0242	0,5	10	10	40	50
43	0,0485	1,0	40	30	300	500
44	0,0727	1.5	10	30	200	500
61	0.0970	2.0	10	∞	70	300
58	0.1212	2,5	10	∞	10	400
47	0,1212	2,5	40	∞	—	—
48	0,1455	3,0	10	∞	—	—

1) Nach weiteren 50 Minuten Narkose.

Tabelle 9.

Urethan und Medinal.

Versuch Nr.	Gew.% Urethan	Gew.% Medinal	Bruchteile der wirksamen Grenzkonzentration: Urethan in N	Medinal in N	Summe in N	Reizschwelle für indirekte Reizung in relativen Kroneckereinheiten: vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose	Reizschwelle für direkte Reizung in relativen Kroneckereinheiten: vor der Narkose	nach $1^1/_2$ Stunden Narkose
69	0,8	0,4	0,5	0,2	0,70	20	30	60	300
68	0,8	0,4	0,5	0,2	0,70	10	20	10	400
73	0,5	1,0	0,3	0,5	0,80	10	40[1])	50	400
66	0,5	1,0	0,3	0,5	0,80	10	20	10	200
67	0,8	0,6	0,5	0,3	0,80	10	∞	70	700
70	0,8	0,6	0,5	0,3	0,80	20	40	50	300
71	0,8	0,6	0,5	0,3	0,80	10	40[2])	10	400
72	0,8	0,6	0,5	0,3	0,80	10	50[2])	10	400
65	0,64	0,8	0,4	0,4	0,80	10	30	10	200
64	0,80	1,0	0,5	0,5	1,00	10	∞	20	500
54	1,20	1,5	0,75	0,75	1,50	20	∞	70	1500
51	1,20	1,5	0,75	0,75	1,50	10	∞	—	—

versuche zeigen eine einfache Addition, denn der Grenzwert der Wirksamkeit liegt etwa bei 1,00 N. Daß bei N = 0,8 einmal nach $1^1/_2$ Stunden, zweimal nach 2 Stunden die Erregbarkeit erloschen ist, gestattet nicht die Annahme eines Synergismus bzw. einer Potenzierung, weil doch viermal bei demselben Wert keine Narkose eintrat, und überdies die wirksame Grenzkonzentration von Medinal mit 2% vielleicht auch etwas zu hoch ist, da die Konzentrationen 1,6 bis 1,9% nicht untersucht wurden. Aber auch für eine geschwächte Wirkung der Kombination Urethan-Medinal liefern unsere Versuche keine Anhaltspunkte.

Eine Abnahme der Nervenerregbarkeit ohne vollständige Narkose war auch in diesen Versuchen nicht zu beobachten. Konzentrationen, welche sehr nahe der wirksamen sind, lassen — falls sie keine Narkose herbeiführen — die Erregbarkeit des Nerven völlig intakt.

Zusammenfassung.

1. Am isolierten Ischiadicus-Gastroknemius-Präparat des Frosches wurden die wirksamen Konzentrationen von Chloroform, Äther, Alko-

1) Nach weiteren 30 Minuten unverändert 40 Kroneckereinheiten.

2) Nach weiteren 30 Minuten vollständige Narkose.

hol, Urethan und Medinal, sowie ihrer Gemische ermittelt, indem die Wirkungsintensität der Narkotika durch Bestimmung der Reizschwelle der Nervenerregbarkeit festgestellt wurde.

2. Die Frage, ob Potenzierung, Addition oder Abschwächung stattfindet, wurde durch die Versuche in dem Sinne entschieden, daß in keinem einzigen Fall eine Potenzierung stattfand; eine einfache Addition zeigte sich bei der Kombination Urethan-Medinal, während bei der Mischnarkose Chloroform-Äther und Äther-Alkohol eine Abschwächung angenommen werden kann.

3. Für die verminderte Wirkung der Äther-Chloroform-Mischung scheint es nicht gleichgültig zu sein, in welchem Maße die einzelnen Komponenten an der Wirkung teilnehmen. Die Wirkung der Mischung erwies sich dann als stärker, wenn der Äther in der Kombination überwog. Ein ähnliches Verhalten der Kombination Äther-Alkohol konnte nicht beobachtet werden.

4. Wird durch genügend lange Versuchszeiten für das Eintreten eines Gleichgewichtszustandes zwischen Narkotikumlösung und Zelle Sorge getragen, so kann eine stufenweise Abnahme der Zellfunktionen nicht beobachtet werden. In allen Versuchen zeigte es sich, daß bei Erreichung der narkotischen Konzentration die Nervenfunktion völlig erlischt, dicht unterhalb dieser Konzentration aber vollkommen intakt bleibt (Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose).

Es erscheint daher unrichtig, ohne Berücksichtigung des Zeitfaktors aus der Abnahme von Zellfunktionen auf die Wirkungsstärke von Narkotika oder ihrer Gemische zu folgern.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Königl. Ungar. Elisabeth-Universität, d. Z. in Budapest.

Quantitative Untersuchungen über Konzentration und Wirkung der Narkotika.

Von

Julie v. Szirmay.

(Eingegangen am 27. XI. 1923.)

I. Einleitung

von G. Mansfeld.

Der weitaus größte Teil der Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung der Narkotika hatten zum Ziele jene geringste Konzentration festzustellen, welche das Erlöschen einer oder der anderen Lebensäußerung der Zelle bewirkt. Die ungeheuere Zahl dieser quantitativen Untersuchungen hatte eine Fülle von Tatsachen zutage gefördert, welche nicht nur unsere Kenntnisse über die Wirkungsweise der Narkotika bereicherten, sondern auch in die intimeren Vorgänge mancher Lebenserscheinungen Einblick gewährten. Die Schwierigkeiten, welche sich einer genauen Feststellung der Intensität der narkotischen Wirkung in den Weg setzen, liegt, wie Winterstein[1]) hervorhebt, in erster Reihe darin, daß man kein sicheres Kriterium für den Eintritt der Narkose besitzt. Die verschiedenen Lebensäußerungen der Zelle wie Bewegung, Erregbarkeit, Oxydation usw. sind der narkotischen Lähmung in ungleichem Grade zugänglich, und so müssen für all diese die narkotischen Konzentrationen gesondert untersucht werden. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß trotz Kenntnis der angewendeten Konzentration nicht immer auch die wirksamen Konzentrationen in unmittelbarer Umgebung, geschweige denn im Inneren der Zelle bekannt sind. Auch die Frage, welcher Zeitpunkt der Narkose für die Beurteilung

1) Hans Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919 (Springer), S. 189.

ihrer Intensität gewählt werden soll, ist eine schwierige, denn wie die Erfahrung lehrt, können schwache Wirkungen bei lang dauernder Einwirkung zu schwerer Vergiftung, ja zum Tode führen. Trotz dieser Schwierigkeiten ist von einer Reihe vorzüglicher Forscher ein reiches Material an Beobachtungen zutage gefördert worden, aus welcher wir über die wirksamen Grenzkonzentrationen für verschiedene Lebewesen genügend unterrichtet sind. Wie aus der Zusammenstellung Wintersteins[1]) zu ersehen ist, sind diese quantitativen Untersuchungen mit wenig Ausnahmen an ganzen Tieren oder jedenfalls an recht komplizierten Lebewesen, vom Menschen herab bis zu den Würmern angestellt worden, an denen die mehr-minder vollständige Aufhebung von höchst verwickelten und ineinandergreifenden Lebensäußerungen als Maß für die Intensität der Narkosewirkung betrachtet wurde. Aus diesen Untersuchungen, welche wie es scheint für die Feststellung der quantitativen Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung im großen und ganzen zu genügen scheinen, wurden auch Schlüsse über die Art und Weise der Narkosewirkung gezogen, welche schließlich zu einer Definition der Narkose führten. Es zeigte sich nämlich aus allen Untersuchungen, daß eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Konzentration der Narkotika und Intensität ihrer Wirkung besteht, nach welcher die Herabsetzung der Erregbarkeit bzw. ihrer Intensität »sich innerhalb der Grenzen, die durch die minimal lähmend wirkende Dosis einerseits und die zur nötigen Aufhebung der Erregbarkeit führende Dosis anderseits gezogen werden nach beiden Richtungen hin im gleichen Sinne verändert, wie die Konzentration des Narkotikums im umgebenden Medium«. Nach Winterstein (a. a. O., S. 12) ist diese gleichsinnige Änderung der Giftwirkung mit der Giftkonzentration sowohl in aufsteigender wie in absteigender Richtung ein so überaus charakteristisches Merkmal der narkotischen Lähmung, daß er ihre Definition mit folgenden Worten gibt: »Die Narkose ist ein durch chemische Agenzien hervorgerufener Zustand allgemeiner Verminderung des Reaktionsvermögens der lebendigen Substanz, dessen Intensität innerhalb gewisser Grenzen sich im gleichen Sinne verändert wie die Konzentration der ihn bedingenden Agenzien.« Und in der Tat, wer wollte an der allgemeinen Gültigkeit dieser Definition zweifeln in Angesicht tausendfacher Erfahrung, welche wir aus den mannigfachen Beobachtungen über Narkosewirkung, und nicht in letzter Linie der Alkoholwirkung mit seinen wohlbekannten Stadien geschöpft haben.

---

1) Hans Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919 (Springer), S. 32—36.

Und dennoch scheint die Allgemeingültigkeit dieser Beziehung erschüttert, wenn wir quantitative Untersuchungen über die Wirkung der Narkotika anstellen, in welchen die früher gekennzeichneten Schwierigkeiten nach Möglichkeit reduziert oder eliminiert werden. Ein Versuchsobjekt, an welchem die Änderung des Reaktionsvermögens von Zellen sich genau quantitativ messen läßt, und an welchem man die Gewähr hat, nach absehbarer Zeit einen stationären Zustand des Gleichgewichtes zwischen Narkotikumlösung und Zellinnerem erreicht zu haben: das Nerv-Muskelpräparat des Frosches zeigt ein Verhalten gegenüber einer Reihe von Narkotizis, welches im krassen Widerspruch steht zu dem, was wir bisher als Hauptcharakteristikum der Narkose angesehen haben.

Es zeigte sich nämlich (wie dies aus der vorstehenden Mitteilung ersichtlich), daß die indirekte Erregbarkeit des Muskels — ein lähmbares und in seiner Intensität genau zu messendes Reaktionsvermögen lebendiger Substanz — durch Narkotikum-Konzentrationen, welche auch nur die geringste Änderung in ihr hervorrufen, zugleich vollständig gelähmt wird, vorausgesetzt, daß ein Gleichgewichtszustand zwischen Zelle und Umgebung durch genügend lange Versuchszeiten gesichert ist, und umgekehrt Konzentrationen, welche keine vollkommene Narkose herbeiführen, auch keine Änderung zur Folge haben. Diese Erscheinung, welche für sechs verschiedene Narkotika und deren Kombinationen festgestellt wurde, zeigt zunächst, daß die Intensität der Narkose in diesem Falle nicht proportional mit der Konzentration sich ändert, daß es vielmehr lebende Gebilde gibt, an welchen die Wirkung der Narkotika sozusagen sprungweise einsetzt, sobald die wirksame Konzentration erreicht wird. Unterhalb dieser, bis auf 0,1% feststellbaren Grenzkonzentrationen erfolgt keine Spur einer Wirkung, bei höheren Konzentrationen aber wird nur das Erlöschen der Erregbarkeit rascher erreicht. Dieses »Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose«, wie wir es im Gegensatz zum Bovditsch-schem Gesetz der Erregung nennen möchten, schien von prinzipieller Wichtigkeit zu sein und erforderte eine genaue Untersuchung bezüglich anderer Organe, in erster Reihe der Narkose des Zentralnervensystems, weil die einfache Beobachtung dieses Organes zu mannigfachen Irrtümern in der Beurteilung seiner Leistungen führen kann; es wäre ja denkbar, daß der wohlbekannte stufenweise Eintritt der zentralen Narkose, welche die Gültigkeit dieses Gesetzes auf den ersten Blick ausgeschlossen erscheinen läßt, durch die verschiedene Giftempfindlichkeit der Zentren bedingt ist, wissen wir ja noch gar nicht, ob ein leichter Rauschzustand durch die schwache

Narkose aller Zentren oder durch die vollkommene Narkose weniger Zellkomplexe verursacht wird. — Es mußte also mit einer möglichst eindeutigen Versuchsmethode geprüft werden, ob das Alles oder Nichts-Gesetz der Narkose auch für nervöse Zentrenfunktionen Geltung hat, und so veranlaßte ich Fräulein Julie v. Szirmay, die Frage an der Reflexerregbarkeit des Froschrückenmarkspräparates nach Baglioni[1]) zu untersuchen, und über das Ergebnis dieser Untersuchungen wird sie im Folgenden selbst berichten.

II. Versuchsmethode.

Der Frosch wurde mit Äther leicht narkotisiert und dekapitiert. Nach vollständiger Eviszeration unter Schonung des Plexus ischiadicus wird das Rückenmark in seiner ganzen Länge freigelegt, wobei die geringste Verletzung vermieden werden muß. Jetzt werden einige hintere Wurzeln frei präpariert, möglichst weit vom Rückenmark abgebunden und abgeschnitten. — Das Rückenmark wird nun aus seinem Kanal behutsam herausgehoben und der ganze vordere Teil des Tieres mit einem Scherenschlag samt Wirbelkörpern abgetrennt. Auf ein Vertikal gestelltes Froschbrett wird nun das Tier in der Weise befestigt, daß das freipräparierte Rückenmark und noch ein Teil der enthäuteten Sakralgegend über den unteren Rand des Froschbrettes frei herunter hängt. Das eine Hinterbein wird am Brett befestigt, am anderen Bein wird der M. gastrocnemius freipräpariert, die Achillessehne durchtrennt und mit einem Faden gebunden. — Dieser Faden zieht über eine Rolle, welche am oberen Rand des Brettes befestigt ist, zu einem Schreibhebel, welcher unter geeigneter Belastung die Kontraktion des nach oben ragenden Gastroknemius verzeichnet. — Unter das frei herabhängende Rückenmark wird ein mit Ringerlösung gefülltes Becherglas gestellt, durch welches dauernd Sauerstoff perlt, so daß das Rückenmark in seiner ganzen Länge in O_2-gesättigte Ringerlösung eintaucht. — Nach Herstellung des Präparates muß unbedingt 1 Stunde gewartet werden, um gute Werte der Erregbarkeit zu bekommen. Jetzt wird das Gefäß mit der Ringerlösung herabgelassen, um die Reizschwelle für den heterolateralen Reflex festzustellen. Der gekreuzte Reflex wurde deshalb gewählt, um sicher Stromschleifen auf die vorderen Wurzeln zu vermeiden. Von den freipräparierten Wurzeln wird eine auf Platinelektroden gelegt und durch Induktionsschläge gereizt. Dazu diente ein geeichtes Kroneckersches Schlitteninduktorium, welches mit zwei Akkumulatoren gespeist wurde. In einer Reihe von Versuchen hatten wir das Verfahren dadurch vereinfacht, daß wir die hinteren Wurzeln unberührt ließen, den einen Plexus ischiadicus peripher abgebunden und durchschnitten und den zentralen Stumpf gereizt haben. Die Feststellung der Reizschwelle soll nicht mit zu schwachen Strömen begonnen werden, weil es dem Präparat nicht gut tut, wenn es selbst mit schwachen Strömen zu oft gereizt wird. Sobald die erste Zuckung erfolgte, haben wir mit absteigender Stromstärke so lange gereizt, bis eben

1) S. Baglioni, Contributi alla fisiologia generale dei centri nervosi. Zeitschrift f. allg. Physiol. Bd. 9, S. 1.

keine Zuckung mehr erfolgte. Dann noch einmal die vorletzte Stromstärke ausprobiert, und wenn wieder die Zuckung erfolgte, hatten wir diese als Reizschwelle angesehen und als relative Kroneckereinheiten (Kr.-E.) notiert. Nach jeder Reizschwellenprüfung muß mindestens 10—15 Minuten gewartet werden, und es ist nicht zweckmäßig, zu oft Reizungen zu unternehmen, weil das Präparat dadurch in seiner Erregbarkeit geschwächt wird. Man kommt besser zum Ziele, wenn man möglichst lange nach der ersten Prüfung das Rückenmark in Ringerlösung läßt, während dieser Zeit zwei- bis höchstens dreimal die Reizschwelle prüft, und wenn sie sich als genügend konstant erweist, die Ringerlösung mit der Narkotikum-Ringerlösung vertauscht. Die Vorperiode betrug in unseren Versuchen mindestens 1 Stunde. Als Narkotikum verwendeten wir das Äthylurethan, nachdem flüchtige Narkotika wegen des dauernden O_2-Stromes nicht verwendet werden konnten. Als vollständige Narkose betrachteten wir den Zustand, wenn bei Reizung mit 13500 Kroneckereinheiten, d. h. bei vollkommen übereinander geschobenen Rollen keine Zuckung erfolgte und nach Einhängen in reine Ringerlösung die Erregbarkeit wiederkehrte.

Bis zur vollständigen Beherrschung der Methode, also bevor ich an die eigentlichen Narkoseversuche geschritten bin, hatte ich nahezu 60 Versuche angestellt. Außer der Überwindung von methodischen Schwierigkeiten hatte diese den Zweck, Überzeugung zu schaffen, daß die Methode für unsere Zwecke geeignet ist. Die Frage war nämlich, ob längere Zeit hindurch — es handelte sich in den Narkoseversuchen um viele Stunden — eine genügende Konstanz der Reizschwelle zu beobachten sei. Es stellte sich heraus, daß je vollkommener und je rascher die Herstellung des Präparates geschah, um so vollkommener eignete es sich für die quantitative Prüfung der Narkosewirkung, indem sie schließlich selbst bis zu 6 Stunden von der ersten Reizschwellenprüfung gerechnet eine kaum verminderte Erregbarkeit beibehielten. Einige Beispiele von diesen Vorversuchen möchte ich in extenso mitteilen.

Die drei folgenden Versuchsbeispiele charakterisieren wie wir glauben zur Genüge das, was wir von der Methode zu erwarten haben. In Angesicht des äußerst subtilen Versuchsobjektes müssen wir die Reizschwelle als recht konstant bezeichnen. Selbst bei 7 bis 8maliger Reizung sehen wir kaum eine wesentliche Änderung der Reizschwelle innerhalb 4 Stunden. Die Bestimmung der Reizschwelle selbst konnte immer bis auf 250—500 Kroneckereinheiten genau festgestellt werden. Eine Änderung der Reizschwelle von 4000 auf 5000—6000 kann man nach unseren Erfahrungen noch nicht als Ausdruck einer narkotischen Lähmung betrachten, denn solche Schwankungen kamen bei langen Versuchszeiten auch ohne Anwendung von Narkotikum vor.

Vorversuch 51.

Froschrückenmarkpräparat nach Baglioni. Einhängen des Rückenmarkes in Ringerlösung um 11^h 20′.

Zeit	Reizschwelle der Reflexerregbarkeit in relativen Kroneckereinheiten
12^h 00′	3750—4000
12^h 40′	4000
13^h 00′	Frische Ringerlösung
13^h 20′	3500—3750
13^h 50′	3750—4000
14^h 25′	4000—4250
15^h 05′	4250—4500
15^h 15′	Frische Ringerlösung
16^h 00′	5000—5250
16^h 55′	6000
17^h 30′	6500

Vorversuch 54.

Froschrückenmarkpräparat nach Baglioni. Einhängen des Rückenmarkes in Ringerlösung um 11^h 00′.

Zeit	Reizschwelle der Reflexerregbarkeit in relativen Kroneckereinheiten
11^h 30′	3500
12^h 00′	3500
12^h 35′	3750
13^h 00′	Frische Ringerlösung
13^h 15′	4000
13^h 55′	4250
14^h 30′	4250—4500
14^h 35′	Frische Ringerlösung
15^h 05′	4500
15^h 45′	5000
16^h 30′	5000
17^h 25′	6000

Vorversuch 57.

Froschrückenmarkpräparat nach Baglioni. Einhängen des Rückenmarkes in Ringerlösung um 13^h 20′.

Zeit	Reizschwelle der Reflexerregbarkeit in relativen Kroneckereinheiten
14^h 15′	3500
15^h 15′	3500
17^h 10′	4000
17^h 55′	4000
18^h 30′	4000
19^h 30′	4250

III. Versuche.

Mit Urethanlösung verschiedener Konzentrationen hatten wir insgesamt 15 wohlgelungene Versuche angestellt. Bei der Ausführung der Narkose wurde stets darauf geachtet, daß durch genügend lange Versuchsdauer ein Austausch zwischen Narkotikumlösung und Rückenmark gewährleistet sei. Weiterhin mußten wir uns jedesmal, wenn Narkose eintrat, davon überzeugen, daß das Erlöschen der Erregbarkeit in der Tat durch die Wirkung des Narkotikums bedingt sei. Nach Eintritt der vollen Narkose wurde deshalb das Rückenmark stets wieder in reine Ringerlösung gebracht und gewartet, bis die Erregbarkeit — wenn auch nicht bis zum Anfangswert — wiederkehrt. Die Versuche sind nach abnehmender Urethankonzentration geordnet. In zwei Versuchen, Nr. 1 und 8, wurde wegen eines Defektes am Kronecker-Induktorium ein kleines Schlitteninduktorium verwendet mit einer maximalen Rollenentfernung von 10 cm. In diesen zwei Versuchen waren wir also nicht in der Lage, die Reizschwelle in Kroneckereinheiten anzugeben.

Tabelle 1.

Urethankonzentration 0,05 %.

Versuch 1 vom 18. VI. 1923		Versuch 2 vom 12. VII. 1923		Versuch 3 vom 17. VII. 1923	
Zeit	Rollenabstand	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
14^{h} 30′	Ringerlösung	11^{h} 00′	Ringerlösung	12^{h} 10′	Ringerlösung
15^{h} 00′	4 1/2 cm	12^{h} 00′	100	13^{h} 00′	3000
15^{h} 30′	4 »	12^{h} 35′	200—100	14^{h} 30′	3500
16^{h} 00′	4 »	12^{h} 45′	0,05 % Urethan	14^{h} 35′	0,05 % Urethan
16^{h} 15′	0,05 % Urethan	13^{h} 45′	4000	15^{h} 05′	5000
16^{h} 40′	2 cm	14^{h} 30′	8000	15^{h} 45′	7500
17^{h} 10′	1 »	15^{h} 00′	10000	16^{h} 10′	9500
17^{h} 40′	bei 0 cm keine	15^{h} 35′	∞	16^{h} 20′	13000
	Zuckung	15^{h} 40′	Ringerlösung	16^{h} 35′	∞
17^{h} 45′	Ringerlösung	16^{h} 40′	10000	16^{h} 40′	Ringerlösung
18^{h} 15′	bei 0 cm Zuckung	17^{h} 00′	8000—7000	17^{h} 25′	8000
18^{h} 45′	1 cm			18^{h} 00′	6000—5000

Das Endresultat der Versuche ist, um die Übersicht zu erleichtern, in Tabelle 6 zusammengestellt, wobei bemerkt werden muß, daß bei den narkotischen Konzentrationen diejenige Zeit angegeben wurde, bei welcher das Erlöschen der Erregbarkeit tatsächlich beobachtet wurde. Ob die Narkose nicht etwas früher schon eingetreten war,

Tabelle 2.

Urethankonzentration 0,04 %.

Versuch 4 vom 18. VI. 1923		Versuch 5 vom 18. VII. 1923	
Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
11h 05′	Ringerlösung	12h 00′	Ringerlösung
11h 35′	70	13h 00′	3500—4000
11h 45′	60	13h 35′	4000
12h 00′	65	13h 40′	0,04 % Urethan
12h 15′	0,04 % Urethan	14h 15′	6000
12h 55′	300	14h 40′	7500
13h 15′	400	15h 30′	13000
13h 45′	3000	16h 00′	∞
13h 55′	5000	16h 03′	Ringerlösung
14h 20′	∞	16h 35′	10000
14h 25′	Ringerlösung	17h 05′	8000
14h 55′	5000		
15h 15′	3000		
15h 45′	2500		
15h 45′	2500		

Tabelle 3.

Urethankonzentration 0,03 %.

Versuch 6 vom 14. VI. 1923		Versuch 7 vom 19. VI. 1923	
Zeit	Rollenabstand	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
13h 40′	Ringerlösung	10h 00′	Ringerlösung
14h 10′	4,5 cm	10h 35′	3000
14h 30′	4,5 »	10h 50′	2000
15h 00′	4,0 »	11h 15′	500
15h 10′	0,03 % Urethan	12h 15′	700
16h 00′	4,0 cm	12h 20′	0,03 % Urethan
16h 30′	4,0 »	12h 40′	1500
17h 30′	4,0 »	13h 25′	4000
18h 00′	3,5 »	15h 00′	∞
		15h 25′	∞
		15h 30′	Ringerlösung
		16h 20′	10000
		17h 25′	5000
		18h 10′	4000

Versuch 8 vom 24. VII. 1923		Versuch 9 vom 28. VII. 1923	
Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
$12^{h}\ 55'$	Ringerlösung	$11^{h}\ 20'$	Ringerlösung
$13^{h}\ 20'$	3250—3500	$11^{h}\ 50'$	2500
$13^{h}\ 40'$	3250—3000	$12^{h}\ 25'$	2500
$13^{h}\ 45'$	0,03 % Urethan	$12^{h}\ 30'$	0,03 % Urethan
$14^{h}\ 45'$	4500	$13^{h}\ 45'$	4000
$15^{h}\ 40'$	6500	$14^{h}\ 30'$	5000
$16^{h}\ 40'$	8000	$15^{h}\ 10'$	8000
$16^{h}\ 55'$	10000	$15^{h}\ 55'$	∞
$17^{h}\ 10'$	∞	$15^{h}\ 58'$	Ringerlösung
$17^{h}\ 12'$	Ringerlösung	$17^{h}\ 00'$	7500
$17^{h}\ 58'$	10000	$17^{h}\ 30'$	7500
$18^{h}\ 20'$	7000		
$18^{h}\ 45'$	6000		

Tabelle 4.

Urethankonzentration 0,025 %.

Versuch 10 vom 21. VII. 1923		Versuch 11 vom 30. VII. 1923	
Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
$10^{h}\ 45'$	Ringerlösung	$11^{h}\ 20'$	Ringerlösung
$11^{h}\ 15'$	3250—3500	$11^{h}\ 45'$	2700
$11^{h}\ 50'$	3250—3500	$12^{h}\ 10'$	3000—2500
$11^{h}\ 55'$	0,025 % Urethan	$12^{h}\ 15'$	0,025 % Urethan
$12^{h}\ 10'$	3500—3000	$13^{h}\ 00'$	3500
$13^{h}\ 05'$	3500	$13^{h}\ 50'$	4000
$14^{h}\ 10'$	3500	$14^{h}\ 25'$	4000
$14^{h}\ 45'$	3750	$15^{h}\ 00'$	4500
$15^{h}\ 00'$	4000	$15^{h}\ 45'$	5500
$15^{h}\ 50'$	4250	$15^{h}\ 50'$	Ringerlösung
		$16^{h}\ 45'$	5750

das können wir nicht sagen, weil zwischen zwei Schwellenreizprüfungen immer gewartet werden muß, um das Präparat nicht zugrunde zu richten.

Wenn wir nun die Ergebnisse betrachten, so sehen wir zunächst, daß die Feststellung der wirksamen Grenzkonzentrationen mit einer großen Schärfe möglich war. Bei 0,03 % Urethan trat noch in allen drei Versuchen volle Narkose ein, während 0,025 % in beiden Versuchen keine Narkose herbeiführte, und 0,02 % einmal nach 4 Stunden 40 Minuten zu einer Narkose führte. Daß es sich hier nicht um eine

Tabelle 5.

Urethankonzentration 0,02—0,01 %.

Versuch 12 vom 20. VI. 1923		Versuch 13 vom 10. VII. 1923	
Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
10^h 15′	Ringerlösung	10^h 00′	Ringerlösung
10^h 45′	2000	12^h 00′	500
11^h 15′	2500	12^h 25′	800
11^h 45′	2500—3000	12^h 30′	0,02 % Urethan
12^h 10′	3000	13^h 00′	1000
12^h 15′	0,02 % Urethan	13^h 45′	800
13^h 00′	3500	14^h 30′	1000
13^h 55′	3500	15^h 20′	1500
14^h 55′	2500—3000	15^h 50′	1000
15^h 45′	4000		
16^h 30′	9000—10000		
16^h 55′	∞		
17^h 05′	Ringerlösung		
17^h 58′	12000		
18^h 50′	4000		

Versuch 14 vom 20. VII. 1923		Versuch 15 vom 28. VI. 1923	
Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten	Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten
10^h 35′	Ringerlösung	9^h 05′	Ringerlösung
11^h 00′	3000	9^h 55′	3500
11^h 35′	3250	10^h 30′	3000
11^h 40′	0,02 % Urethan	11^h 00′	2500—3000
11^h 45′	2500—3000	11^h 05′	0,01 % Urethan
12^h 00′	3000—3250	12^h 00′	3000
12^h 30′	3500	12^h 45′	2500
13^h 00′	3500	13^h 55′	2500
14^h 00′	3500		
14^h 45′	3750		

zufällige Schädigung des Präparates handelte, zeigt, daß nach Entfernung des Urethans eine Erholung eintrat (vgl. Versuch 12). Als sicher wirksame Grenzkonzentration müssen wir also 0,03 % betrachten. Wenn wir nun die Versuche betrachten, in welchen die angewandten Konzentrationen unwirksam waren, so sehen wir ein ganz analoges Verhalten zu dem, was an der indirekten Muskelerregbarkeit beobachtet wurde. Konzentrationen, welche kein vollständiges Erlöschen der Erregbarkeit verursachen, führen auch nicht

Tabelle 6.

Änderung der Reflexerregbarkeit.

Konzentration in %	Reizschwelle in Kroneckereinheiten		Zeit in		Versuch Nr.
	Ringerlösung	Urethan	Stunden	Minuten	
0,05	200	∞	2	50	2
0,05	3500	∞	2	00	3
0,04	65	∞	2	05	4
0,04	4000	∞	2	20	5
0,03	700	∞	2	40	7
0,03	3250	∞	3	25	8
0,03	2500	∞	3	25	9
0,025	3500	4250	4	25	10
0,025	3000	5500	4	30	11
0,020	3000	∞	4	40	12
0,020	800	1000	3	20	13
0,020	3250	3750	3	05	14
0,010	2500	2500	2	30	15

zu einer Verminderung derselben. Bei der Konzentration von 0,025 % Urethan, welche hart an der sicher wirksamen Grenze liegt, sahen wir ein Ansteigen der Reizschwelle einmal um 750, das anderemal um 1500 Kroneckereinheiten, und das bei einer Einwirkungsdauer des Urethans von 4 $^{1}/_{2}$ Stunden, zu einem Zeitpunkt, da das Präparat schon vor mehr als 5 Stunden isoliert wurde. In Anbetracht dieser langen Versuchszeit und daß die Reizschwelle kaum genauer als 250—500 Kroneckereinheiten festgestellt werden kann, ist diese Verminderung der Erregbarkeit nicht als eine narkotische Lähmung zu betrachten. In jenem Versuch, in welchem die Reizschwelle um 1500 Kroneckereinheiten anstieg, hatten wir auch noch auf frische Ringerlösung umgeschaltet, aber es trat innerhalb 1 Stunde keine Erholung ein, was mit Entschiedenheit gegen eine narkotische Wirkung spricht — sahen wir doch in allen anderen Versuchen, wo eine vollkommene Narkose eingetreten war, nach Fortnahme des Narkotikums ein Erwachen der Reflextätigkeit. Auch bei einer Konzentration von 0,02 % sehen wir, daß in den zwei Versuchen, in welchen keine Narkose eintrat, während der Beobachtungszeit von über 3 Stunden nicht die geringste Änderung der Erregbarkeit zu verzeichnen war, und ebenso verhielt sich das Präparat in der Lösung mit 0,01 % Urethan. Wir fanden also bei der Narkose nervöser Zentralapparate ähnliche Verhältnisse wie an den peripheren Nerven. Ob es sich nur um die von uns geprüfte Funktion der Reflexübertragung handelt,

oder für alle Leistungen des Zentralnervensystems, kann vorläufig nicht entschieden werden. Bei der Mannigfaltigkeit der Hirntätigkeit wird man sich vor einer frühzeitigen Verallgemeinerung hüten müssen. Jedenfalls haben wir sehen können, daß die Intensität der Narkosewirkung auf die Reflextätigkeit keineswegs proportional der Narkotikumkonzentration ist, wie es bisher angenommen wurde. Konzentrationen, welche überhaupt eine Änderung der Reflexerregbarkeit zur Folge haben, führen unaufhaltsam zu einem vollständigen Erlöschen derselben, und Konzentrationen, welche dies nicht vermögen, lassen sie unverändert. Die Reflexerregbarkeit des Froschrückenmarkes — soviel dürfen wir, wie uns scheint, aus unseren Versuchen schließen — huldigt dem Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose.

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der kgl. ungar. Elisabeth-Universität, d. Z. in Budapest.
(Vorstand: G. Mansfeld.)

Quantitative Untersuchungen über die Narkose der direkten und indirekten Muskelerregbarkeit.

Von
Dr. **Paul Somló,**
Assistent am Institut.

(Eingegangen am 23. XI. 1923.)

I. Einleitung.

In einer früheren Arbeit wurden Versuche über die Wirkung verschiedener Narkotika und ihrer Kombinationen auf die indirekte Muskelerregbarkeit mitgeteilt. Diese hatten den Zweck, die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkungsintensität der Narkotika kennen zu lernen unter Versuchsbedingungen, welche einerseits eine möglichst genaue Messung der Herabsetzung des Reaktionsvermögens der lebendigen Substanz gestatten, andererseits das Eintreten eines Gleichgewichts zwischen Narkotikumlösung bestimmter Konzentration und Zelle ermöglichen. Als Versuchsobjekt diente das Nerv-Muskelpräparat von Fröschen, welche in Narkotikumlösungen verschiedener Konzentration beliebig lange Zeit gehalten werden können und an welchen die Verminderung der indirekten Muskelerregbarkeit zahlenmäßig ausgedrückt werden konnte. Diese Untersuchungen führten zu dem interessanten Ergebnis, daß, falls so lange gewartet wird, bis man das Eindringen des Narkotikums in die Zellen als beendet ansehen darf, keine einzige der untersuchten Konzentrationen eine meßbare Verringerung der Erregbarkeit verursacht, ohne schließlich eine komplette Lähmung herbeizuführen. Damit schien die allgemeine Gültigkeit der Lehre, nach welcher die Änderung der Konzentration eine gleichsinnige Änderung des Narkosegrades nach sich zieht, durchbrochen, und es zeigte sich eine neue Gesetzmäßigkeit, welche als »Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose« benannt werden

kann. Dieses, zunächst nur für die indirekte Muskelerregbarkeit erkannte Gesetz mußte ein besonderes Interesse erwecken, als es sich herausstellte, daß auch die Reflextätigkeit des Froschrückenmarkes sich in gleicher Weise verhält[1]), denn es zeigte eine eigentümliche und bisher verborgene Reaktionsweise nervöser Zentren gegenüber narkotisch wirkenden Stoffen. Die nächste Frage, welche aus diesen Beobachtungen sich ergab, war, ob es sich um eine ganz allgemeine Gesetzmäßigkeit der Narkosewirkung handelt, ob also die verschiedenen Organe und Organfunktionen dem gleichen Narkosegesetz folgen oder vielleicht nur die nervösen Gebilde, zufolge einer ihr innewohnenden Eigenschaft, in so merkwürdiger Weise auf Narkotika reagieren.

Obschon systematische Untersuchungen, welche unter den oben gekennzeichneten Versuchsbedingungen angestellt worden wären, um die Herabsetzung des Reaktionsvermögens gewisser Organe bei verschiedenen Narkotikumkonzentrationen messend zu untersuchen, nur spärlich ausgeführt wurden, so sind immerhin gewisse Angaben bekannt, welche eine Allgemeingültigkeit des Alles- oder Nichts-Gesetzes der Narkose unwahrscheinlich erscheinen lassen. Ein Teil dieser Untersuchungen kann allerdings, wie Winterstein[2]) in seiner Kritik (wo auch die Literatur zusammengestellt ist) sehr zutreffend ausführt, nicht für eine Erkenntnis der Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung verwertet werden, denn die Geschwindigkeit des Eindringens wurde für die verschiedenen Konzentrationen zuwenig berücksichtigt oder wählten manche gar die bis zum Erlöschen einer gewissen Lebensäußerung verflossene Zeit als Maß für die Wirkungsintensität. Es finden sich jedoch auch Versuche, welche zu beweisen scheinen, daß eine bestimmte, wenn auch nicht lineare Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung besteht. So zeigen die Versuche von Vernon[3]) am Schildkrötenherzen, daß die Herabsetzung der Kontraktionshöhe nicht proportional der Konzentration erfolgt, denn stärkere Konzentrationen wirken unverhältnismäßig stärker als schwache. Warburg[4]) beobachtete, daß die oxydationshemmende Wirkung im allgemeinen der Konzentration proportional ist. Im Gegensatz hierzu fand Meyerhof[5]) bei Untersuchung der Invertasehemmung durch

1) Vgl. die vorstehende Mitteilung von Julie v. Szirmay.

2) H. Winterstein, Die Narkose, Berlin (J. Springer) 1919, S. 189ff.

3) H. M. Vernon, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 41, S. 194 u. 1911, Bd. 43, S. 325.

4) O. Warburg, Pflügers Arch. 1914, Bd. 158, S. 19.

5) O. Meyerhof, Ebenda 1914, Bd. 157, S. 251.

indifferente Narkotika die relative Wirksamkeit bei höherer Konzentration abnehmen. Diese Untersuchungen zeigen (ganz abgesehen davon, daß einmal die Herabsetzung der gemessenen Zelltätigkeit proportional der Konzentration war, das andere Mal nicht) die uns hier allein interessierende Tatsache, daß gewisse Zelltätigkeiten durch gewisse Konzentrationen von Narkotika vermindert werden, ohne daß schließlich ein vollkommenes Erlöschen der Tätigkeit erfolgen würde. Besonders beweisend dafür sind die Untersuchungen von Warburg (a. a. O.), wo die Bedingung einer genügend langen Versuchszeit erfüllt zu sein scheint, die Herabsetzung der Atmung von Erythrocyten also als Endzustand der Narkosewirkung betrachtet werden muß. Allerdings finden sich auch Angaben, welche ein ähnliches Verhalten vermuten lassen, wie wir es für nervöse Organe fanden. So fand Meyerhof[1]) für die Atmung nitrifizierender Bakterien, daß die Hemmung unterhalb eines gewissen Schwellenwertes vollständig fehlte, um dann bei höheren Konzentrationen rasch anzusteigen. Noch mehr Ähnlichkeit zeigten mit unseren Ergebnissen die Versuche von Harris und Greighton[2]) über die Wirkung von Narkotika auf Reduktase, indem sie die Wirkung unterhalb gewisser Grenzen fast unabhängig von der Konzentration fanden und nach Erreichen der wirksamen Grenzkonzentration die maximale Wirkung erzielt wurde, welche durch Steigerung der Konzentration kaum mehr zu steigern war. Leider fehlen uns die Daten dafür, ob bei Konzentrationen unterhalb der wirksamen Grenze nicht doch eine mit der Konzentration gleichsinnige Änderung der Wirkung zu beobachten sei.

Wie zu sehen ist, reicht das bisher vorliegende Material keineswegs aus, um die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung an verschiedenen Organen und Organfunktionen zu erkennen, und so erschien es notwendig, durch weitere Versuche diese Verhältnisse näher zu prüfen.

In erster Reihe war es für uns von Interesse zu erfahren, wie sich der quergestreifte Muskel in dieser Beziehung verhält. In unserer ersten Arbeit, in welcher als Maß für die Intensität der Narkosewirkung die Erregbarkeit des motorischen Nerven gewählt wurde, hatten wir allerdings immer gleichzeitig die direkte Erregbarkeit des Muskels geprüft, aber diese Untersuchungen waren nicht geeignet zu entscheiden, ob der Muskel sich im gleichen Sinne

1) O. Meyerhof, Pflügers Archiv 1916, Bd. 165, S. 229.

2) Harris und Greighton, Journ. of biol. Chem. 1915, Bd. 22, S. 535, zit. nach Winterstein.

verhält als der Nerv, denn es wurden die Konzentrationen, welche auch die direkte Muskelerregbarkeit hemmen, nicht systematisch geprüft, und weil die Versuchszeiten, welche erfahrungsgemäß für die Narkose der Nervenerregbarbeit genügend lange waren, nicht sicher auch für das Eindringen der Narkotika in die Muskelsubstanz ausreichten. Es schien daher notwendig, den quergestreiften Muskel einer gesonderten Untersuchung zu unterwerfen, und über diese Versuche, welche ich auf Veranlassung von Prof. Mansfeld ausführte, sei im folgenden berichtet.

II. Versuchseinrichtung.

Auch in diesen Versuchen handelte es sich um die möglichst genaue Feststellung der Reizschwelle und ihrer Änderung unter der Wirkung verschiedener Konzentrationen eines Narkotikums. Diese Reizschwellenprüfung ergänzten wir aber mit der Untersuchung der Muskelleistung, indem wir die maximale Kontraktionshöhe des Muskels vor und nach der Einwirkung des Narkotikums bestimmten. Wesentlich für unsere Frage war wieder, daß durch lange Versuchszeiten ein Endzustand der Verteilung zwischen Lösung und Muskelzelle erreicht werde. Als Narkotikum verwendeten wir den Äther, und unsere Versuchseinrichtung war die folgende:

Als Versuchsobjekte dienten: das Ischiadikus-Gastroknemiuspräparat von Rana esculenta, welches genau so hergestellt und für die direkte und indirekte Muskelreizung mit Elektroden armiert wurde, wie es in der früheren Mitteilung schon beschrieben wurde. Auch die Sättigung der Ringerlösung mit Sauerstoff wurde in gleich sorgfältiger Weise durchgeführt, und auch hier wurde das Präparat, nachdem eine O_2-Durchströmung während der Ätherwirkung nicht möglich war — um ein großes O_2-Reservoir dem Muskel zur Verfügung zu stellen —, in 500 ccm O_2-gesättigter Ringerlösung versenkt. Da es besonders wichtig war, ein möglichst vollkommenes Eindringen des Narkotikums in sämtliche Muskelzellen zu erreichen, und obschon mit Rücksicht darauf eine Versuchsdauer von 4 Stunden gewählt wurde, bot uns der dicke Gastroknemius nicht genügend Sicherheit dafür, so daß wir außer dem Gastroknemius einen zweiten, und zwar sehr dünnen Muskel, den Rectus abdominis an einem zweiten Myographen befestigt in dieselbe Lösung versenkten. Die Zuführung der elektrischen Ströme geschah auch hier durch unverrückbar an beiden Enden des Muskels befestigte Platindrähte. Um die Narkosewirkung am Muskel zu prüfen, hätte eigentlich dieser eine Muskel allein genügt. Wir wollten aber auch noch einmal das Verhalten der indirekten Erregbarkeit gegenüber verschiedenen Konzentrationen untersuchen, und außerdem schien uns die Prüfung an zwei Muskeln so verschiedener Dicke eine Sicherung gegen Irrtümer, welche aus dem unvollkommenen Eindringen des Narkotikums in den Muskel sich ergeben könnten. Beide Muskeln waren also an je einem Myographen befestigt, in die Ringerlösung versenkt und in einem Vorversuch, der mindestens 1 Stunde dauerte, wurde die Konstanz der Reizschwelle geprüft, und zwar am Gastroknemius

die direkte und indirekte, am Rektus die direkte allein. Am letzteren wurde dann jedesmal jene Stromstärke aufgesucht, welche die maximale Kontraktion bewirkt und die Kontraktionen an einem Kymographen verzeichnet, um später die Hubhöhen auszumessen. Bei jeder Prüfung wurden durch Herablassen des Gefäßes die Muskeln aus der Lösung entfernt und nach beendeter Reizung sofort wieder versenkt. Wenn durch drei Reizungen innerhalb 1 Stunde die Konstanz der Reizschwelle sichergestellt war, und auch die Maximalkontraktion keine nennenswerte Änderung zeigte, wurde die Ringerlösung mit der Ätherlösung bestimmter Konzentration ausgewechselt. Die Muskeln waren 4 Stunden der Ätherwirkung ausgesetzt. Um aber sicher zu gehen, daß einerseits eine konstante Ätherkonzentration zur Wirkung gelangt, andererseits, daß die Muskeln keinen O_2-Mangel erleiden, verfuhren wir so, daß wir zu Beginn des Versuches eine große Menge der zu untersuchenden Ätherlösung in Ringer herstellten und jede Stunde die Lösung erneuerten. Die elektrische Reizprüfung erfolgte stündlich einmal. In jedem Versuch, in welchem die Lähmung der direkten oder indirekten Erregbarkeit erfolgt war, wurde nach Ablauf der 4 Stunden auf reine Ringerlösung ausgewechselt und das Erwachen der Präparate geprüft, d. h. die Lähmung auf ihre Reversibilität untersucht. Gereizt wurde mit Einzelinduktionsströmen des Kroneckerschen Apparates, welcher mit zwei Akkumulatoren gespeist war. Die Reizschwelle ist auch hier in relativen Kroneckereinheiten angegeben. Als komplette Narkose wurde betrachtet, wenn bei 13500 Kroneckereinheiten, also bei vollständig übereinander geschobenen Rollen keine Zuckung erfolgte. Die Ringerlösung hatte die Zusammensetzung: 0,6% NaCl, 0,01% $CaCl_2$ (sicc.), 0,01% KCl und nach der O_2-Sättigung wurde sie auf 0,002 n $NaHCO_3$ gebracht.

III. Versuche.

Das Ergebnis der Versuche wird tabellarisch mitgeteilt. In der Tabelle sind verzeichnet für jeden Versuch: die drei normalen Reizschwellenwerte (Ischiadikus, Gastroknemius, Rektus) und die maximale Zuckungshöhe des M. rectus abdominis, und zwar unmittelbar vor dem Einhängen der Muskeln in die Ätherlösung. Diese Werte waren die innerhalb 1 Stunde in reiner Ringerlösung durch dreimalige Prüfung konstant gefundenen Normalwerte. Dann sehen wir in der Tabelle das Ergebnis der Reizschwellen- und Zuckungsprüfung nach 4stündiger Narkose. Ob die verminderte oder erloschene Erregbarkeit nach Wiedereinbringen in reine Ringerlösung sich erholte oder nicht, wird in den Tabellen mit kleinen Sternen gekennzeichnet, und zwar bedeutet ein Stern neben dem Reizschwellenwert, daß die Erholung eingetreten war, zwei Sterne, daß innerhalb 2 Stunden keine Erholung eintrat. Das Kreuz (†) neben dem ∞-Zeichen deutet die irreversible Lähmung an.

Wir besprechen der Reihe nach die am Nerven und an den Muskeln ermittelten Werte:

Tabelle 1.

Versuch Nr.	Datum 1923	Konzentration des Äthers Vol. %	Reizschwelle in relativen Kroneckereinheiten: Ischiadikus vor der Narkose	Ischiadikus nach 4 Stunden Narkose	Gastroknemius vor der Narkose	Gastroknemius nach 4 Stunden Narkose	Rectus abdominis vor der Narkose	Rectus abdominis nach 4 Stunden Narkose	Maximale Zuckungshöhe des Rectus abdominis in mm: vor der Narkose	nach 4 Stunden Narkose
XI	14. VI.	0,3	10	10	40	40	50	200 *	17	3
VII	6. VI.	0,4	10	20	50	60	40	70	31	18
XIII	18. VI.	0,4	10	20	30	80 *	70	400 *	14	1
XIV	19. VI.	0,5	10	30	40	70 *	150	10 000 *	21	0,5
XXII	3. VII.	0,5	10	20	40	40	90	400 *	7,5	1
X	13. VI.	0,5	10	∞ *	30	40	30	70 **	32	10
IX	11. VI.	0,6	10	∞ *	40	60	90	1 250 *	26	11
XV	20. VI.	0,6	10	∞ *	40	40	50	400 *	35	2
XXI	2. VII.	0,6	10	∞ *	20	40	60	200 *	14	1,5
VI	5. VI.	0,7	10	∞ *	50	500 *	50	200 *	33	11
IV	2. VI.	0,9	10	∞ *	40	50	40	400 *	27	5
V	4. VI.	1,0	10	∞ *	40	800 *	80	900 *	—	—
III	1. VI.	1,0	10	∞ †	50	8 000 *	60	6 000 *	—	—
XVIII	27. VI.	1,5	10	∞ *	30	6 000 *	60	8 000 *	18	0,7
XXIV	5. VII.	1,9	10	∞ †	40	8 000 *	70	8 000 *	38	1
XIX	28. VI.	2,0	10	∞ *	30	5 000 *	40	∞ *	17	0
XXV	6. VII.	2,1	10	∞ †	40	4 000 *	70	∞ *	—	—
XXIII	4. VII.	2,4	10	∞ †	30	∞ *	60	∞ *	29	0
XX	30. VI.	2,5	10	∞ *	30	∞ *	80	∞ *	11	0

* In Ringerlösung Erholung. ** In Ringerlösung keine Erholung. † Irreversible Lähmung.

1. Nervenerregbarkeit.

Zunächst sehen wir, daß die verwendeten Präparate etwas größere Empfindlichkeit dem Äther gegenüber bekundeten als das Versuchsmaterial des vorigen Jahres. Damals war die sicher wirksame Grenzkonzentration 1,2% an den Sommerfröschen, jetzt die Hälfte, also 0,6%. Man könnte glauben, daß die längere Versuchszeit daran die Schuld trägt. Unsere Protokolle zeigen jedoch, daß dies nicht der Fall ist, denn bei der Konzentration von 0,5—0,6% war in drei Versuchen die Erregbarkeit nach 1½ Stunden schon erloschen, nur in einem Versuch (Nr. XV) erfolgte die volle Narkose erst in der 3. Stunde. Die Ursache der größeren Empfindlichkeit mag vielleicht darin liegen, daß die Sommerfrösche des vergangenen Jahres frisch eingefangen waren, während die heurigen seit einigen Monaten schon in Gefangenschaft lebten. Allerdings war die Empfindlichkeit dieser Froschpräparate auch noch um 30% größer als jene der Winterfrösche 1922, welche ebenfalls eine längere Gefangenschaft hinter sich hatten. Dies kann aber vielleicht durch die Zimmertemperatur, bei welcher die Versuche ausgeführt wurden, bedingt sein, welche im Winter nicht über 20° C zu sein pflegte, während die in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche alle im Hochsommer bei 30—32° C ausgeführt wurden. Aus unseren Versuchen geht also hervor, daß als sicher wirksame Grenzkonzentration 0,6% anzusehen ist. Bei 0,5% war von drei Versuchen nur einmal Narkose eingetreten. Die verwendeten Präparate waren, wie aus der Tabelle ersichtlich, sehr gut reizbar; ihre Reizschwelle betrug niemals mehr als 10 Kroneckereinheiten vor der Narkose. Eine genauere Feststellung der Stromstärke, nämlich unter 10 Kroneckereinheiten, erschien nicht notwendig, weil eine Schädigung der Präparate durch allzuviel Reizungen vermieden werden mußte und weil die Feststellung der Reizschwelle ohnehin kaum genauer als auf 10 Kroneckereinheiten geschehen kann, was für unsere Zwecke auch vollauf genügte.

Wenn wir nun das Verhalten der Reizschwelle in unwirksamen Konzentrationen (0,3—0,5%) betrachten, so sehen wir, daß sie innerhalb 4 Stunden dreimal nur um 10 Kroneckereinheiten, einmal um 20 Kroneckereinheiten stieg, was mit Rücksicht auf die lange Versuchsdauer höchstwahrscheinlich als normale Schwankung betrachtet werden kann.

Mit aller Deutlichkeit ergeben auch diese Versuche, daß bei Erreichen der wirksamen Grenzkonzentration der Endzustand der Wirkung ein völliges, aber reversibles Erlöschen der Nervenerregbarkeit darstellt.

2. Muskelerregbarkeit.

Zunächst sehen wir, daß die normale Reizschwelle bei den verschiedenen Präparaten keineswegs jene Konstanz zeigt als beim Nerven. Beim Gastroknemius schwankte sie zwischen 20—50, beim Rektus zwischen 30 und 150 Kroneckereinheiten, in den Normalperioden kamen Änderungen der Reizschwelle innerhalb 1—2 Stunden zwischen 10—30 Kroneckereinheiten vor, nur ein einziges Mal, und zwar im Versuche XIV, erfolgte am Rektus eine Zunahme von 90 auf 150 Kroneckereinheiten. Nachdem zufolge dieser Schwankungen nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden war, ob eine Veränderung der Reizschwelle innerhalb 4 Stunden auf die Wirkung des Narkotikums zu beziehen sei, oder eine spontane Verminderung der Erregbarkeit darstellt, mußte jedesmal nach beendeter Narkose geprüft werden, ob in Ringerlösung Erholung eintrat. Ein Ansteigen der Reizschwelle über die normale Schwankung von 30 Kroneckereinheiten wurde also nur dann als Narkosewirkung angesehen, wenn in der Tabelle die entsprechende Zahl mit einem Stern bezeichnet ist, d. h. wenn nach Beseitigung des Äthers Erholung eintrat. Wenn wir nun den Gastroknemius mit dem Rektus bezüglich der narkotischen Grenzkonzentrationen vergleichen, so sehen wir, daß der Gastroknemius der Narkose gegenüber widerstandsfähiger ist, d. h. erst bei höheren Konzentrationen eine Änderung der Erregbarkeit zeigt als der Rektus. Auch lag die Konzentration, welche vollständige Lähmung herbeiführt, am Gastroknemius um etwa 0,4% höher als am Rektus. Daß es sich lediglich um schwerere Diffusion des Äthers in den dicken Muskel handelt, erscheint mit Rücksicht auf die langen Versuchszeiten nicht wahrscheinlich.

Betrachten wir nun das Verhalten des M. rectus, welcher durch seine Zartheit als Vergleichsobjekt zu den Nerven sich besser eignet als der Gastroknemius, so sehen wir die überraschende Tatsache, daß Konzentrationen, welche die Nervenerregbarkeit noch nicht ändern, die Erregbarkeit des Muskels bereits herabsetzen und seine Kontraktibilität fast völlig vernichten. Daß diese verminderte Kontraktionsfähigkeit auch am kurarisierten Muskel bei so geringen Ätherkonzentrationen eintritt, also von der Nervenwirkung der Narkotika unabhängig ist, konnten wir durch die zwei folgenden Versuche erweisen.

Die allgemeine Anschauung also, daß der periphere Nerv Narkoticis gegenüber wesentlich empfindlicher sei als der Muskel kann nicht aufrecht erhalten werden. Es handelt sich lediglich um einen späteren Eintritt der Wirkung, was offenbar durch

Versuch 16.

22. VI. Gastroknemius-Ischiadikuspräparat um $12^h 55'$, M. rectus abdominis um $13^h 10'$ in Ringerlösung eingehängt.

Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten			Maximale Zuckungshöhe in mm
	Ischiadikus	Gastroknemius	Rektus	Rektus
$13^h 50'$	10	40	40	} 32
$14^h 20'$	10	40	40	
$14^h 42'$	3% Kuraril-Ringerlösung			
$17^h 10'$	∞	40	200	23
$17^h 40'$	0,4% Äther in 3% Kuraril-Ringerlösung			
$18^h 30'$	∞	40	200	4
$19^h 10'$	∞	40	200	4
$19^h 23'$	3% Kuraril-Ringerlösung			
$20^h 25'$	∞	40	200	7
$21^h 20'$	∞	40	200	8

Versuch 17.

25. VI. Gastroknemius-Ischiadikuspräparat um $11^h 15'$, M. rectus $1^h 25'$ in Ringerlösung gehängt.

Zeit	Reizschwelle in Kroneckereinheiten			Maximale Zuckungshöhe in mm
	Ischiadikus	Gastroknemius	Rektus	Rektus
$14^h 20'$	10	40	70	27
$14^h 35'$	4% Kuraril-Ringerlösung			
$17^h 45'$	∞	40	80	32
$18^h 00'$	0,3% Äther in 4% Kuraril-Ringerlösung			
$19^h 00'$	∞	40	150	4
$19^h 15'$	4% Kuraril-Ringerlösung			
$20^h 15'$	∞	40	100	14

schwereres Eindringen der Narkotika in die Muskelzelle bedingt ist. Wenn man durch genügend lange Versuchszeiten diesem zeitlichen Unterschied Rechnung trägt, so verhält sich die Sache so: Bei Konzentrationen, welche die Nervenerregbarkeit noch intakt lassen, wird schon die Kontraktionsfähigkeit des Muskels soweit geschädigt, daß durch stärkste Ströme nur mehr Zuckungen von wenigen Millimetern erfolgen. In den meisten Versuchen war bei diesen Konzentrationen auch die Erregbarkeit des Muskels herabgesetzt, während die vollständige Narkose der Muskelerregbarkeit erst bei viel höherer, etwa der vierfachen Konzentration erfolgt als die der Nervenerregbarkeit. Die Reihenfolge, in welcher also bei steigender Narkotikumkonzentra-

tion die geprüften Lebensäußerungen von Nerv und Muskel verändert werden, ist die folgende:

1. Kontraktibilität des Muskels (unterhalb 0,3%),
2. Herabsetzung der direkten Muskelerregbarkeit (0,3—0,4%),
3. Erlöschen der Nervenerregbarkeit (0,6%),
4. Erlöschen der Muskelerregbarkeit (2,0%).

Von diesen vier Wirkungen der Narkotika ist Punkt 2, welcher uns am meisten interessiert, nämlich die Herabsetzung der Muskelerregbarkeit. Ganz im Gegensatz zu dem, was wir an der Nervenerregbarkeit beobachtet haben, sehen wir, daß am Muskel bei allen untersuchten Narkotikumkonzentrationen eine Verminderung der Erregbarkeit eintritt. Die verschiedenen Präparate zeigten wohl eine recht verschiedene Empfindlichkeit dem Narkotikum gegenüber, was in der Intensität der Wirkung zum Ausdruck kommt. Es fanden sich Muskeln, welche bei geringeren Konzentrationen eine stärkere Abnahme der Erregbarkeit erlitten haben als andere bei höheren Konzentrationen, aber eine gleichsinnige Änderung der Wirkungsintensität mit der Konzentration ist trotz diesen individuellen Unterschieden unverkennbar. Als wesentlichstes Ergebnis dieser Versuche zeigt sich aber, daß am Muskel im Gegensatz zum Nerven eine herabgesetzte Erregbarkeit als Folge und als Endzustand der Narkose möglich ist. Dies äußert sich darin, daß bei geringen Konzentrationen die Reizschwelle um viele hunderte, bei höheren um viele tausende Kroneckereinheiten ansteigt und diese verminderte Erregbarkeit Stunden hindurch besteht, ohne vollkommen zu erlöschen. Während also am Nerven innerhalb 0,1% die Wirkung von 0 zur vollständigen Narkose ansteigt, sehen wir am Muskel von etwa 0,3—2% eine stetige (wenn auch nicht gleichmäßige) Abnahme der Erregbarkeit.

Unsere Versuche führen uns also zu dem Ergebnis, daß das »Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose« für die direkte Erregbarkeit des quergestreiften Muskels keine Geltung hat und zu der Tatsache, daß zwischen dem Mechanismus der Erregbarkeit vom Nerven aus und der direkten Reizwirkung auf die Muskelzelle ein wesentlicher Unterschied bestehen muß, dessen nähere Aufklärung die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein muß.

Nachtrag.

Da in den eben mitgeteilten Versuchen (s. Tabelle 1) die Kontraktibilität des Muskels schon bei der geringsten von uns untersuchten Narkotikumkonzentration fast völlig erloschen war, gaben

die Versuche keinen Aufschluß darüber, ob das »Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose« für die Kontraktibilität des Muskels Geltung habe oder nicht. Allerdings fanden sich einige Muskeln, bei welchen die Kontraktibilität selbst nach 4stündiger Narkosewirkung nur herabgesetzt war, ohne vollständig zu erlöschen (was gegen die Gültigkeit des »Alles- oder Nichts-Gesetzes der Narkose« spricht), es mußte aber doch die Wirkung der Narkotika auf die Kontraktibilität in besonderen Versuchen bei geringeren Narkotikumkonzentrationen geprüft werden.

Es stellte sich aus diesen Versuchen heraus, daß es Narkotikumkonzentrationen gibt, welche bei 4stündiger Einwirkung die Kontraktionsgröße des Muskels herabsetzen, ohne sie zu vernichten. So sank z. B. in einem Versuch die Höhe der Maximalzuckung durch 0,2% Äther von 21 mm innerhalb 1 Stunde auf 10,5 mm, blieb 3 Stunden lang unverändert, und nach Fortnahme des Narkotikums stieg sie wieder auf 16 mm. Ein ähnliches Verhalten zeigten alle anderen Versuche, ausgeführt mit Ätherkonzentrationen zwischen 0,1—0,3%. Was wir also für die direkte Muskelerregbarkeit fanden, gilt auch für die Kontraktibilität des Muskels. Auch diese bekundet Narkoticis gegenüber ein ganz anderes Verhalten als die Nervenerregbarkeit und huldigt ebensowenig wie die direkte Muskelerregbarkeit jenem Gesetz der Narkose, welches wir für nervöse Mechanismen als charakteristisch erkannt haben.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der kgl. ungar. Elisabeth-Universität, d. Z. in Budapest.

Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung der Narkotika, gemessen am Ruhestrom der Froschhaut.

Von

Elisabeth Csillag,

Assistent am Institut.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 27. XI. 1923.)

Die vorstehenden Untersuchungen hatten gezeigt, daß die allgemeine Anschauung, nach welcher die Intensität der Narkose mit der Konzentration der Narkotika eine gleichsinnige Änderung erfährt, keineswegs für alle Organe bzw. Organfunktionen zutreffend ist. Wir sahen, daß die indirekte Erregbarkeit des Muskels und die Reflexerregbarkeit des Froschrückenmarkes Narkotika gegenüber ein recht merkwürdiges Verhalten zeigen, indem sie dicht unterhalb einer sehr scharf gezogenen Grenze der wirksamen Konzentration unverändert bleiben, bei der Grenzkonzentration aber plötzlich eine vollständige Narkose erleiden. Daß es sich dabei nicht um ein allgemein gültiges Narkosegesetz handelt zeigt die Tatsache, daß unter ähnlichen Versuchsbedingungen die direkte Muskelerregbarkeit sich ganz anders verhält, indem eine dauernde Herabsetzung durch Narkotika innerhalb einer weiten Konzentrationszone zu beobachten ist, ohne daß schließlich eine vollständige Narkose sich einzustellen braucht. Diese Ergebnisse scheinen also nicht nur für die Wirkungsweise der Narkotika, sondern auch für den physiologischen Vorgang der Nervenerregbarkeit von Bedeutung zu sein. Bevor jedoch auch nur geahnt werden kann, welcher merkwürdige Mechanismus der Nervensubstanz dieses plötzliche Erlöschen ihres Reaktionsvermögens bedingt, muß eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt werden, um zu erfahren,

welche Organe und Funktionen diesem »Alles- oder Nichts-Gesetz der Narkose« huldigen. Nachdem in den bisherigen Untersuchungen die Messung der Narkosewirkung durch Bestimmung der Erregbarkeit geschah, war es erwünscht, auch an »spontanen« Lebensäußerungen messende Untersuchungen anzustellen, und dafür schien uns ein brauchbares Versuchsobjekt die Froschhaut mit seinem Ruhestrom, von welchem seit den Untersuchungen von Waller[1]) und von Alcock[2]) bekannt ist, daß er durch Narkotika bis zu einem geringen Rest narkotisiert werden kann. Ohne sicher zu wissen, welche physiologische Bedeutung diesen Ruheströmen zukommt, ob sie als Sekretionsströme angesehen werden können oder aber Verletzungsströme darstellen, scheint gerade ihre Narkotisierbarkeit dafür zu sprechen, daß wir es mit einer Erscheinung zu tun haben, welche mit der Tätigkeit lebender Zellen eng verknüpft ist, eine Anschauung, welche auch durch die Tatsache gestützt wird, daß Entziehung von O_2 ein Schwinden der E.M.K. zur Folge hat, wie dies von Mansfeld[3]) gezeigt wurde. Offenbar haben wir es mit der Begleiterscheinung einer Zelltätigkeit zu tun, die wir nicht näher kennen, und wenn es auch im allgemeinen nicht richtig ist, eine Begleiterscheinung und ihre Veränderung als Maß der Narkosewirkung heranzuziehen, ohne die Wirkung der Narkotika auf die ihr zugrunde liegende Zelltätigkeit prüfen zu können, schien uns die Prüfung der Ruhestromnarkose für unsere spezielle Frage prinzipiell richtig, nachdem wir nicht nach den absoluten Konzentrationen fragten, welche eine Narkose herbeiführen, sondern lediglich auf die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung unser Augenmerk richteten. — Gerade jener Umstand, daß man in der Potentialdifferenz zwischen äußerer und innerer Hautfläche eine von Minute zu Minute genau meßbare Größe vor sich hat, ließ sie für unsere Zwecke geeignet erscheinen, wie sie schon mehrfach, wenn auch nicht für quantitative Untersuchungen, aber für die Entscheidung von prinzipiell wichtigen Fragen bezüglich der Narkose als Versuchsobjekt verwendet wurde. So hatte Alcock (a. a. O.) auf Grund der Wirkung von Narkotika auf den Ruhestrom der Frosch-

1) Roy. Soc. Proc. B. (1906), vol. 77, p. 277 [Separat.] und Signs of life, London 1905.

2) N. H. Alcock, The action of Anaesthetics on living Tissues. Part II. — The frogs skin, Roy. Soc. Proc. B., vol. 78, p. 159 (Separat).

3) G. Mansfeld, Narkose u. Sauerstoffmangel, II. Mitt.: Die Wirkung der Sauerstoffentziehung auf den Ruhestrom der Froschhaut. Pfl. Arch. 1910, Bd. 131, S. 457.

haut als Erster den Gedanken einer Permeabilitätsänderung narkotisierter Zellen aufgeworfen, welcher dann von H. H. Meyer[1]), Lillie[2]), Höber[3]), Winterstein[4]) u. a. weiter verfolgt und zu einem näheren Verständnis der Narkose herangezogen wurde.

Die Untersuchung der Frage, ob die Narkose des Ruhestromes ähnlichen Gesetzen folgt als jene der nervösen Mechanismen, schien also nicht nur deshalb von Wichtigkeit, weil zu erhoffen war, daß eine quantitative und fortlaufende Bestimmung der Narkosewirkung durch Messung der E.M.K. möglich sei, sondern auch deshalb, weil gerade das Verhalten bioelektrischer Ströme vielfach zur Entscheidung prinzipieller Fragen über die Wirkungsweise der Narkotika herangezogen wurde.

Was die quantitative Bestimmung der Narkosewirkung betrifft, muß aber hier gleich vorweggenommen werden, daß wir in unserer Erwartung vielfach enttäuscht wurden, so daß wir trotz der großen Zahl der Versuche ein auch nur einigermaßen befriedigendes Urteil über die quantitativen Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung nicht gewinnen konnten. Die Schwierigkeiten, welche sich dieser Aufgabe entgegenstellen, waren die folgenden:

Um die Intensität der Wirkung einer bestimmten Narkotikumkonzentration zu bestimmen ist die erste Forderung, daß die Wirkungsdauer eine genügend lange sei, um annehmen zu können, daß die beobachtete Verminderung des Ruhestromes in der Tat einen stationären Endzustand darstellt. Bei solchen Versuchen ist die selbstverständliche Vorbedingung, daß die zu messende Größe lange Zeit unverändert bleibe. Diese Eigenschaft, einen Ruhestrom zu liefern, der längere Zeit, etwa eine Stunde hindurch, konstant bleibt, haben wir aber keineswegs bei allen Präparaten antreffen können, und trotzdem wir mit größter Schonung die Isolierung der Froschhaut vornahmen, konnten wir nicht an jedem Präparat den Narkoseversuch vornehmen und mußten manchmal vier bis fünf Präparate als unbrauchbar verwerfen. Eine zweite Schwierigkeit ergab sich daraus, daß wir nicht in der Lage waren die wirksame Grenzkonzentration festzustellen, nach dem die Empfindlichkeit des Ruhestromes Narkotika gegenüber von Präparat zu Präparat wechselte,

---

1) H. H. Meyer, Über die Bez. zwischen d. Lipoiden u. pharmak. Wirkung. Münchn. Med. W. 1909, Bd. 56, S. 1577.

2) Ralph S. Lillie, Americ. Journ. of Physiol. 1912, Bd. 29, S. 372.

3) R. Höber, Pflügers Arch. 1907, Bd. 120, S. 492.

4) H. Winterstein, Narkose u. Permeabilität IV. Bioch. Ztschr. 1916, Bd. 75, S. 71.

und zwar ergaben sich in dieser Beziehung Differenzen von mehreren Prozenten. Eine weitere Forderung für die richtige Beurteilung der Narkosewirkung ist, daß nach Fortnahme des Narkotikums eine Erholung eintritt. Auch in dieser Beziehung müssen die verschiedenen Präparate als launenhaft bezeichnet werden. In einer Reihe von Versuchen sahen wir selbst nach langer Einwirkung des Narkotikums eine komplette Erholung. Von diesen Versuchen, welche einen typischen Verlauf der Narkose zeigten und für die Entscheidung unserer Frage geeignet waren, unterschieden sich andere Versuche wesentlich durch den eigentümlichen Verlauf der Narkose. Wir sahen nicht selten, daß die Narkotika wohl ein anfängliches Absinken des Ruhestromes verursachten, aber trotz unveränderter Konzentration plötzlich ein Anstieg des Ruhestromes stattfand, so daß er oft sogar den Anfangswert überschritt. In einer anderen Reihe der Versuche war der Verlauf noch eigentümlicher: Der Ruhestrom sank bis zu einem gewissen Wert und blieb dann oft stundenlang konstant, solange nur das Narkotikum einwirkte. Wurde jetzt das Nakotikum beseitigt, so erfolgte statt einer Erholung ein plötzliches Absinken des Ruhestromes bis zu einem Minimalwert. Diese atypischen Versuche konnten natürlich für unsere Zwecke nicht verwertet werden, sind aber in einer anderen Hinsicht von Interesse. Sie zeigen nämlich eine weitgehende Ähnlichkeit mit Versuchen, welche Winterstein (a. a. O.) über die Permeabilitätsänderung von Muskelmembranen angestellt hat. Auch dort war eine Nachwirkung der Narkotika zu beobachten, welche darin bestand, daß nach Beseitigung des Narkotikums eine Permeabilitätssteigerung eintrat, welche, wie in unseren Versuchen die Herabsetzung der E.M.K., dauernd bestehen blieb. Wenn wir mit Alcock (a. a. O.) annehmen, daß die Narkose des Ruhestromes einer Permeabilitätssteigerung halbdurchlässiger Membranen ihre Entstehung verdankt, so haben wir es in beiden Fällen dem Wesen nach mit der gleichen Erscheinung zu tun, und auch jene Versuche Wintersteins (a. a. O.), in welchen bei gewissen Konzentrationen eine Permeabilitätsverminderung der Muskelmembranen stattfand, haben ihr Analogon in jenen Versuchen, in welchen der Ruhestrom unter der Wirkung des Narkotikums ein stetes Anwachsen zeigte. Während jedoch Winterstein (a. a. O.) die verschiedenen Typen der Permeabilitätsänderung durch verschiedene Konzentrationen der Narkotika bedingt fand, konnten wir derartige quantitative Beziehungen nicht feststellen. Bei ein und derselben Narkotikumkonzentration sahen wir die Narkose bald in der einen, bald in der anderen Weise ablaufen, was offenbar in der so ver-

schiedenen Giftempfindlichkeit der Präparate begründet ist. Dieses ungleichmäßige Verhalten unseres Versuchsmaterials erklärt es zur Genüge, daß wir trotz 43 Narkoseversuchen, welche wir allein mit Äther ausgeführt haben, weder die Grenzkonzentration mit Sicherheit anzugeben, noch die Konzentrations-Wirkungskurve aus unseren Versuchsdaten zu konstruieren vermögen. Daß wir dennoch das Ergebnis eines Teiles unserer Versuche der Mitteilung wert finden, erklärt sich daraus, daß gerade jene spezielle Frage, welche durch unsere Versuche zu entscheiden war, wir mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit beantworten können. Es war nämlich zu entscheiden, ob die narkotische Lähmung des Ruhestromes — Konzentrationsausgleich zwischen Umgebung und Zelle vorausgesetzt — bei einer Steigerung der Konzentration des Narkotikums eine gleichsinnige Änderung erfährt oder ob das Herabsinken der E.M.K. bis zu seinem Minimalwert durch die überhaupt wirksame Konzentration erfolgt, wie wir es z. B. bei der Erregbarkeit des Froschrückenmarkes beobachtet haben.

Methodik.

Die Versuchsmethodik, welcher wir uns bedienten, war die folgende: Die Messung der Ruheströme geschah mit der Kompensationsmethode. Als Nullinstrument diente ein hochempfindliches Deprez-Darsonvalsches Spiegelgalvanometer. Die Kompensation wurde mit einem Edelmannschen Kompensator in Verbindung mit einem geeichten Präzisionsrheostaten ausgeführt. Als Kompensationsstrom diente ein Akkumulator von 2 Volt Spannung, welcher vor jedem Versuch mit einem Weastonschen Normalelement kontrolliert wurde. — Zur Ableitung von äußerer und innerer Hautfläche (es wurde die Rückenhaut von R. esculenta verwendet) benutzten wir Zink-Zinksulfat-Elektroden in der bekannten A-B-C-Anordnung Wallers (a. a. O.), welche mittels Kochsalzton mit dem Präparat in Verbindung standen. In einem Teil der Versuche kam das Präparat in eine kleine feuchte Kammer, welche die Zu- und Ableitung von Gasen gestattete. Im Vorversuch wurde durch Wasser perlende Luft dem Präparat zugeführt, und im Narkoseversuch wurden, durch Öffnung einer Nebenschließung mittels des Meyerschen Narkosehahns in genau abstufbaren Mengen Ätherdämpfe der Luft zugemischt. Diese Einrichtung diente dazu, eine Änderung der Ätherkonzentration — ohne aber ihre absolute Größe zu kennen — rasch vorzunehmen, um die Wirkung verschiedener Konzentrationen auf die E.M.K. ein und desselben Präparats zu prüfen.

In einer anderen Versuchsreihe hatten wir die Absicht, genau gekannte Ätherkonzentrationen möglichst lange Zeit auf die Froschhaut einwirken zu lassen und die Wirkung durch Messung der E.M.K. festzustellen. Zu diesem Zweck wurde ein luftdicht schließender größerer Kasten mit aufschraubbarem Glasdeckel verwendet. In diesem war ein elektrischer kleiner Ventilator eingebaut, mit welchem eine gründliche Durchmischung der Innenluft erreicht wurde. Die Drähte für diesen Apparat, als auch

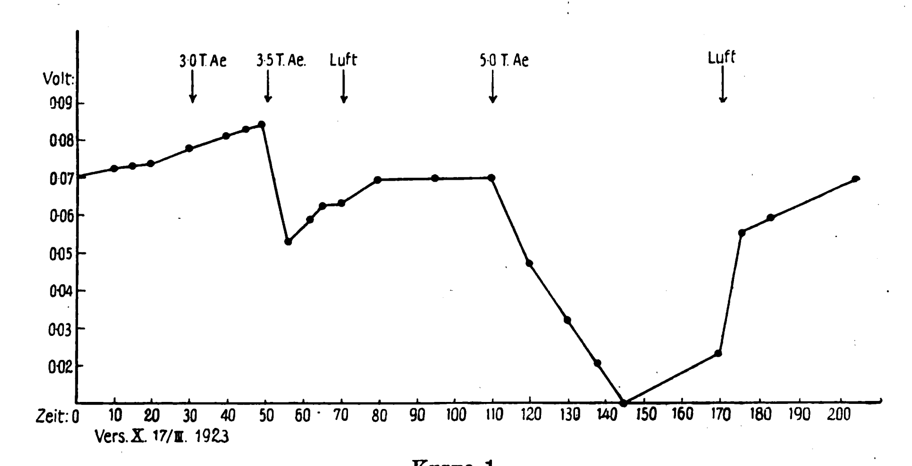
jene für die Zink-Zinksulfat-Elektroden waren durch die in den Kasten führenden Röhren geleitet, welche mit Paraffin ausgegossen wurden. Durch ein an der oberen Wand des Kastens durchgehendes Rohr war ein langes, bis zum Boden führendes Glasrohr luftdicht eingeführt und durch dieses wurde der abgemessene Äther in eine am Boden des Kastens unterhalb der Mündung des Glasrohres angebrachte flache Schale eingegossen. Nachdem das Präparat in den Kasten luftdicht verschlossen und eine Konstanz des Ruhestromes während 20—30 Minuten beobachtet wurde, hatten wir nach Öffnung eines Quetschhahnes den, mittels kalibrierter Pipette abgemessenen, wasserfreien Äther von bekanntem spezifischen Gewicht und Temperatur, ohne Verlust eingegossen, den Hahn verschlossen und den Ventilator in Gang gesetzt, um den Äther zu verdampfen. — Alle 5 bis 10 Minuten wurde die Luft etwa 1 Minute lang gemischt. Hinter der Glaswand des Kastens befand sich ein Thermometer, um die Temperatur des Versuchsraumes zu bestimmen. Um die Luft des Kastens feucht zu erhalten, wurde auf zwei seitliche Wände des Kastens je ein Blatt Filtrierpapier angebracht, welche in jedem Versuch mit der gleichen Menge Wasser (25 ccm) angefeuchtet wurden. Ein Teil des Äthers wird nämlich vom Wasser absorbiert, und so war diese Maßregel notwendig, um durch diese Ablenkung des Äthers vom Präparat bedingten Fehler in den vergleichenden Versuchen konstant zu gestalten. Der wahre Luftraum des Kastens betrug 24 l bei 20° C. Die genaue Berechnung der Ätherkonzentration unter Berücksichtigung der Temperatur und des Barometerstandes zeigte sich als überflüssig, nachdem es sich herausstellte, daß zufolge der überaus verschiedenen Giftempfindlichkeit der Präparate quantitative Beziehungen aus verschiedenen Versuchen abzuleiten nicht möglich sei. So begnügten wir uns, die Konzentrationen des Äthers grob zu berechnen, unter Berücksichtigung des Luftraumes und des spezifischen Gewichts des verwendeten wasserfreien Äthers. Durch den Zufall, daß der Luftraum unseres Kastens bei 20° C 24 l betrug, also gleich der Gaskonstante bei Zimmertemperatur war, und daß das Molekulargewicht des Äthers (74) rund das Hundertfache seines spezifischen Gewichts beträgt (0,74), so war die Anzahl der eingegossenen Kubikzentimeter Äther zugleich die Volumenprozentzahl seiner Konzentration im Kasteninnern.

Im Folgenden wollen wir die Versuche, welche das Verhalten des Ruhestromes gegenüber verschiedenen Narkotikumkonzentrationen charakterisieren, wiedergeben.

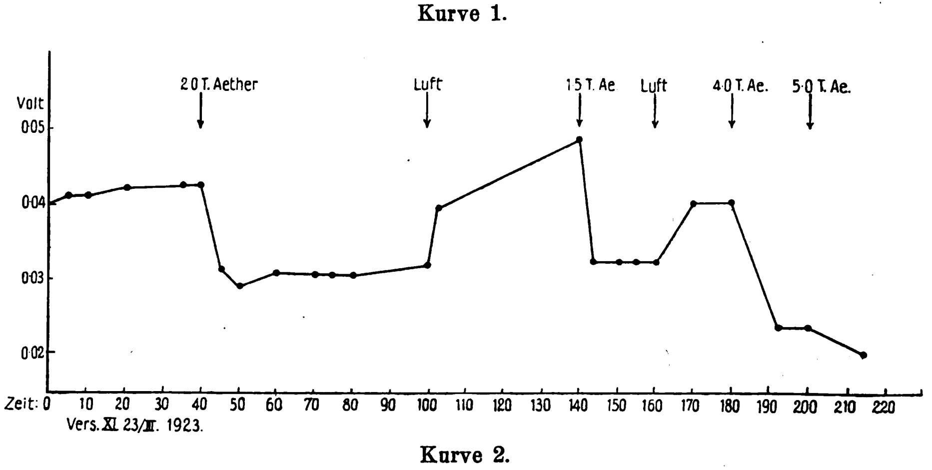
Versuche.

In Kurve 1 und 2 sehen wir die graphische Darstellung von zwei Versuchen, in welchen die Ätherkonzentration des zugeführten Luftstromes geändert wurde. Nach Zuführung des Äthers wurde so lange gewartet bis der Ruhestrom sich konstant erwies oder langsam zu steigen begann, um zu sehen, ob bei der gegebenen Konzentration der tiefste Wert der E.M.K. bereits erreicht sei. Oft beobachteten wir, wie schon erwähnt wurde, daß während unveränderter Äther-

konzentration der Ruhestrom allmählich eine Verstärkung erfuhr. Anfangs dachten wir, daß durch einen Fehler an der Apparatur die Ätherkonzentration sich in der durchströmenden Luft vermindert. Es stellte sich aber später heraus, daß dies auch oft in jenen Versuchen der Fall war, in welchen das Präparat im luftdichten Kasten narkotisiert wurde. Auch in Kurve 1 sehen wir dieses Verhalten



Kurve 1.



Kurve 2.

des Ruhestromes, aber trotzdem zeigen beide Kurven, daß die Steigerung der Ätherkonzentration mit einer gleichgerichteten Änderung der Narkosetiefe, bzw. mit der Verminderung der E.M.K. einhergeht, und, was für unsere Frage besonders wichtig ist, daß es Konzentrationen gibt, welche den Ruhestrom um einen nennenswerten Betrag herabsetzen, diese verminderte E.M.K. längere Zeit konstant

bleibt, um unter der Wirkung einer stärkeren Konzentration auf einen noch tieferen Wert abzusinken.

Ein ähnliches Resultat ergab auch die andere Versuchsmethode, bei welcher wesentlich längere Versuchszeiten bei völlig konstanter Ätherkonzentration gewählt wurden. Obschon die verschiedene Narkoseempfindlichkeit der Präparate und die anderen, schon früher beschriebenen Ungleichmäßigkeiten im Verhalten des Ruhestromes es nicht ermöglichen, quantitative Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung festzustellen, können wir aus unseren Versuchen mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß eine bloße Verminderung des Ruhestromes als Endzustand der Narkotikumwirkung wohl möglich ist.

Zu diesem Schlusse gelangen wir, wenn wir das Verhalten jener Präparate betrachten, welche auf Einwirkung des Äthers mit einer Verminderung des Ruhestromes antworteten, die herabgesetzte E.M.K. über 1 Stunde konstant war oder nur schwach anstieg und nach Entfernung des Narkotikums eine rasche Erholung eintrat.

In unseren Versuchen mit Ätherkonzentrationen zwischen 1 bis 6 Vol.% finden sich von 15 Versuchen zehn, welche diesen typischen Verlauf zeigen, während in den anderen Versuchen entweder nach anfänglichem Absinken der E.M.K. eine Verstärkung bis oder sogar über den Anfangswert erfolgte, oder aber der Äther die beschriebene Nachwirkung zeigte.

Das Ergebnis dieser zehn Versuche sei in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.

Versuch Nr.	Datum 1923	Ätherkonzentration in Vol.%	E.M.K. des Ruhestromes (Millivolt): vor der Narkose mindestens 20 Minuten konstant	während der Narkose erreichter tiefster Wert	nach der Narkose erreichter Maximalwert	Dauer der Narkose
37	14. V.	1,0	43	34	42	1 Std. 40 Min.
35	11. V.	1,0	40	30	38	3 » — »
28	1. V.	2,0	64	50	58	16 » — »
23	18. IV.	2,0	64	54	65	1 » 40 »
29	2. V.	3,0	47	18	38	4 » — »
30	3. V.	4,0	46	34	43	1 » — »
28	1. V.	5,0	72	40	70	1 » — »
31	4. V.	5,0	75	25	63	4 » 40 »
32	7. V.	6,0	33	10	24	2 » — »
26	25. IV.	6,0	66	16	52	1 » 20 »

Wenn auch durch manche Ungleichmäßigkeiten der Narkoseempfindlichkeit und des Anfangswertes der E.M.K. der verschiedenen

Präparate die Versuche nicht geeignet sind, eine Gesetzmäßigkeit zwischen Konzentration und Wirkung sicherzustellen, so sehen wir doch im großen und ganzen ein Parallelgehen der Verminderung des Ruhestromes mit der Konzentration. Mit Sicherheit geht aber aus diesen Versuchen hervor, daß auch jene Konzentrationen, welche den Ruhestrom nicht vollständig narkotisieren, eine verminderte E.M.K. herbeiführen, welche viele Stunden bestehen kann, um nach Entfernung des Äthers sofort wieder seinem Anfangswert zuzustreben.

Versuch 28 ist besonders geeignet, dieses Verhalten des Ruhestromes zu veranschaulichen. In diesem Versuch wurde zuerst der Ruhestrom durch 5% Äther von 72 Millivolt auf 40 Millivolt herabgedrückt und nachdem dieser Wert 1 Stunde lang beobachtet wurde, kam das Präparat in frische Luft, worauf der Ruhestrom wieder bis 70 Millivolt anstieg und dann über 1 Stunde mit geringen Schwankungen 64 Millivolt betrug. Hierauf wurde der Kasten wieder geschlossen und 2 ccm Äther verdampft (2 Vol.%). Der Ruhestrom sank von 64 Millivolt innerhalb 30 Minuten auf 56 Millivolt und selbst nach 16 Stunden war die E.M.K. noch 50 Millivolt; nach Eröffnung des Kastens stieg er auf 58 Millivolt. Hier konnte an ein und demselben Präparat die Intensität der Narkose bei verschiedenen Konzentrationen beobachtet werden, und wir sehen auch — was übrigens auch aus den anderen Versuchen hervorgeht, daß die verminderte E.M.K. lange Zeit bestehen bleibt, also gewiß den Endzustand der Wirkung darstellt, ohne schließlich zu einer vollen Narkose zu führen, wie es an nervösen Organen der Fall ist.

Wir können also aus diesen Beobachtungen schließen, daß die Wirkung der Narkotika auf den Ruhestrom der Froschhaut, welche offenbar in einer Permeabilitätsänderung der Zellgrenzflächen für Ionen (Alcock, Höber) und wahrscheinlich auch für Wasser (Winterstein) seine Ursache findet, ganz anderen Gesetzen folgt, als jene Wirkung, welche sie auf das Reaktionsvermögen peripherer und zentraler nervöser Mechanismen ausübt. Wir glauben daher, daß in der Verallgemeinerung von Versuchsergebnissen, gewonnen an bioelektrischen Strömen, bezüglich einer Theorie der Narkose Vorsicht geboten ist.

XXI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der königl. ungarischen Elisabeth-Universität, d. Z. in Budapest.

Über die Verteilung der Fette im Organismus.

Ein Beitrag zur Pharmakologie wasserunlöslicher Arzneimittel.

Von

Dr. **Franz Köszeg.**

(Eingegangen am 27. XI. 1923.)

Über das Schicksal der aus dem Darm resorbierten Fette sind wir trotz mühevoller Untersuchungen noch nicht hinlänglich unterrichtet. Daß ein Teil der Fette durch den Ductus thoracicus sich in die Blutbahn ergießt ist längst bekannt und daß es nach kürzester Zeit mit den üblichen Extraktionsmethoden im Blute nicht mehr nachzuweisen ist, zeigten zuerst die Untersuchungen von Connstein und Michaelis[1]). Die anfängliche Deutung dieser Versuche, wonach das Fett einer raschen fermentativen Spaltung zum Opfer fiele, wurde dadurch gestützt, daß Chilusfett mit Blut gemischt auch in vitro bald verschwindet, wenn durch die Mischung reichlich Sauerstoff geleitet wird. Später ist dann von Mansfeld[2]) der Nachweis erbracht worden, daß es sich dabei nicht um eine Spaltung von Fett handelt, sondern um eine Bindung an Eiweißstoffe und es wurde auch der Versuch unternommen, über die Rolle dieser Fetteiweißverbindungen unter normalen und pathologischen Verhältnissen Aufschluß zu ge-

1) Connstein und Michaelis, Über die Veränderungen der Chilusfette in der Blutbahn. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 473 und Bd. 69, S. 76.

2) G. Mansfeld, Das Wesen der sogenannten Lipolyse. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, S. 666.

winnen[1]). Obschon diese Untersuchungen zeigten, daß in der Norm ein beträchtlicher Teil der Blutfette in maskierter Form an Eiweißstoffe gebunden zirkuliert, gaben sie keine Erklärung für das rasche Verschwinden der Fette aus dem Blut nach intravenöser Injektion von Fettemulsionen, wie es von Connstein und Michaelis (a. a. O.) gefunden wurde. Denn spätere Untersuchungen Mansfelds[2]) zeigten, daß nach Infusion fein verteilter Fette in die Jugularvene im Blute der Karotis kaum Spuren des einverleibten Fettes zu finden sei, auch nicht mit Methoden, welche die quantitative Bestimmung der maskierten Fette gestatten. Dies legte den Gedanken nahe, daß das Fett auf dem Wege zwischen Jugularvene und Karotis offenbar in der Lunge zurückgehalten wird und vielleicht erst nach erfolgter Bindung an Blutkolloide allmählich in das Arterienblut gelangt. Eine gewisse Wahrscheinlichkeit mußte dieser Annahme aus zweifachen Gründen zuerkannt werden: Zunächst, daß aus dem Darm resorbiertes Fett einen weiten Weg im Ductus hinterlegen muß, um als erstes Organ die Lunge zu treffen und weiterhin, daß für die Bindung an Eiweißstoffe des Blutplasmas eine reichliche Sauerstoffversorgung die Vorbedingung ist, wofür in der Lunge ohne Zweifel die günstigsten Bedingungen gegeben sind. Diese Überlegungen veranlaßten Mansfeld (a. a. O.) zu quantitativen Fettbestimmungen im Lungengewebe vor und nach der intravenösen Injektion von feinen Fettemulsionen, welche in der Tat zeigten, daß ein sehr ansehnlicher Teil des injizierten Fettes noch über eine Stunde in der Lunge anzutreffen sei, und dieser Befund veranlaßte auch Mansfeld zu dem Vorschlag, wasserunlösliche Arzneimittel in öliger Lösung in Form von Emulsionen intravenös zu verabfolgen um damit eine wirksame Therapie von Lungenerkrankungen anzubahnen. Die damals schon (1918) mitgeteilten Erfolge, insbesondere von Kampferölinjektionen bei Pneumonie ließen auf die Brauchbarkeit der Methode folgern.

Merkwürdigerweise zu gleicher Zeit mit dieser Mitteilung Mansfelds erschien in Frankreich eine Arbeit von Le Moignic und Sézary[3]), welche gleichfalls die praktische Verwendbarkeit von intravenösen Ölinjektionen, allerdings nicht in Form von Emulsionen dargetan hatte und auf Grund dieser Mitteilung wurde die intra-

1) G. Mansfeld, Studien über die Physiologie und Pathologie der Fettwanderung. Pflügers Arch. Bd. 129, S. 46 und 63.

2) Derselbe, Über Emulsionstherapie. I. Mitteilung. Wiener klinische Wochenschr. 1918, Nr. 28.

3) Le Moignic und Sézary, Cpt. r. soc. biol. 1918, Bd. 81, S. 519 und 590.

venöse Anwendung von Kampferöl noch im selben Jahre in Frankreich eingeführt[1]).

In Deutschland blieb die Mitteilung Mansfelds unbeachtet und von ihr, wie auch von den französischen Arbeiten offenbar unabhängig, wurde 3 Jahre später von B. Fischer[2]) auf Grund pathologisch-anatomischer Erfahrungen und Tierversuchen die intravenöse Anwendung von Kampferöl als ungefährlich der klinischen Erprobung empfohlen, was auch in den folgenden Jahren durch mehrere Kliniker mit gutem Erfolg geschah[3]).

Auch die Annahme Mansfelds, nach welcher der Lunge in der Physiologie des Fettstoffwechsels eine Rolle zufällt, wurde von französischen Autoren in jüngster Zeit bearbeitet. So fanden H. Busquet und Vischniac[4]), daß in die Blutbahn injiziertes Olivenöl verschwindet trotz Unterbindung des Ductus Coledochus und der Ureteren, woraus sie auf eine Fixation in den Organen schließen und in einer zweiten Mitteilung fanden sie, daß der Lunge ein besonders großes Fixationsvermögen für Fette zukommt. H. Roger und L. Binet[5]) fanden, daß nach einer fettreichen Mahlzeit das Blut im rechten Herzen etwa 10% mehr Fett enthält als das Arterienblut und folgern daraus, daß die Lunge das Fett zurückhält. Im Gegensatz zu Mansfeld, der eine Bindung der Fette an Eiweißstoffe in der Lunge für wahrscheinlich hält, glauben die französischen Autoren, daß die Lunge durch ihr fettspaltendes Ferment die Fette abbaut.

Wie aus dieser kurzen Literaturübersicht ersichtlich, ist die Untersuchung der Frage sowohl aus rein theoretischen Gesichtspunkten bezüglich des Fettstoffwechsels als auch in bezug auf die praktische Anwendung der Emulsionstherapie in Fluß geraten. Für beide erschien es von Wichtigkeit, eine genaue Verfolgung der in die Blutbahn gelangten Fette mit quantitativen Methoden zu unternehmen, denn ein sicherer Schluß über die quantitativen Verhältnisse der Fettspeicherung in der Lunge und über ihren zeitlichen

1) F. Louet, Cpt. r. soc. biol. 1918, Bd. 81, S. 891—896. — Jeanneney und Furari, Progres méd. 1918, Nr. 40. — Loeper und Fumouze, Ebenda 1918, Nr. 50.

2) B. Fischer, Über intravenöse Injektion von Kampferöl. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 819 und 1223.

3) R. Schmidt, Ebenda 1921, S. 1223. — W. Karo, Med. Kl. 1921, Nr. 46. — Lentzmann, Therapie der Gegenwart 1922, Hft. 8, S. 281.

4) Busquet und Vischniac, Cpt. r. soc. biol. 1920, Bd. 83, S. 956 und 1921, Bd. 84, S. 852.

5) H. Roger und Binet, Presse méd. 1922, Jg. 30, S. 277. Vgl. auch Roger, Bull. de l'akad. de Méd. 1921, Bd. 86, S. 129.

Verlauf, läßt sich einstweilen nicht ziehen. Die hystologischen Untersuchungen Hüpers[1]) hatten wohl sehr wertvollen Aufschluß erbracht über die Fettverteilung in pathologisch veränderten Lungenteilen nach intravenösen Ölinjektionen, sagen aber über die Verteilung feiner Fettemulsionen, welche dem Chilus ähnlich sind, nichts aus. Die erwähnten Untersuchungen der französischen Autoren erstreckten sich nicht auf direkte Fettbestimmungen in der Lunge, sondern nur auf den Vergleich von Arterien- und Venenblut. Die Fettbestimmungen Mansfelds in Lungenteilen vor und nach der Infusion von Fettemulsionen zeigten allerdings das Speicherungsvermögen der Lunge, hatten aber als stillschweigende Voraussetzung, daß der normale Fettgehalt der Lunge in allen Teilen gleichmäßig sei und erstreckten sich auch nicht auf die gleichzeitige Bestimmung der Fette im Blut. Somit schien es erwünscht, diese quantitativen Untersuchungen wieder aufzunehmen und ich folgte gerne einer Aufforderung Prof. Mansfelds die Verteilung feinster Fettemulsionen zwischen Blut, Lunge, Leber und Milz auch bezüglich ihres zeitlichen Verlaufs zu untersuchen.

Um eine sichere Unterscheidung von infundiertem und körpereigenem Fett treffen zu können, wurde Fett mit bekanntem Jodgehalt und zwar Jodipin (Merck) in Form von Emulsionen verwendet, wodurch mittels quantitativer Jodbestimmungen in den veraschten Organen die Verteilung der Emulsion festgestellt werden konnte. Dieses hatte noch den Vorteil, daß in dieser Weise alles infundierte Fett, also auch jenes, welches durch Bindungsvorgänge der Extraktion entgangen wäre, bestimmt wurde und, daß durch die Anwendung der zwar mühevollen aber sehr exakten Methode von Blum und Grützner[2]) auch minimale Mengen des infundierten Fettes hinlänglich genau festgestellt werden konnten.

Methodik.

1. Die Zubereitung der Emulsionen geschah folgendermaßen: Eine 0,9 %ige Kochsalzlösung wird zu 1 ‰ mit Na_2CO_3 versetzt. Dem käuflichen Jodipin wird 10 % chemisch reine Ölsäure (Kahlbaum) zugesetzt. 10 ccm des angesäuerten Jodipins werden portionsweise zu 300 ccm der alkalischen Kochsalzlösung in einem Scheidetrichter zugefügt und etwa 1/4 Stunde durchgeschüttelt und 1—2 Stunden stehen gelassen. Von der,

1) Hüper, Über die intravenöse Kampferölinjektion auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen. Med. Kl. 1922, S. 369.

2) Blum und Grützner, Methoden der Jodbestimmung in organischen Substanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 85, S. 427.

meistens sich bildenden Rahmschichte wird die zu verwendende Emulsion geschieden. Die abgelassene Emulsion wird im hängenden Tropfen mit homogener Ölimmersion mikroskopisch geprüft: Die größten Fetttröpfchen dürfen die Größe von Erythrozyten nicht übertreffen. Sollte dies der Fall sein, muß nochmals abgerahmt werden. Je 10—20 ccm der Emulsion wurden für 2 parallele Jodbestimmungen verwendet. Der Jodgehalt unseres Jodipins wurde in einer größeren Reihe von Bestimmungen, was zugleich zur Erprobuug der Methode diente, zu 8,5 % festgestellt.

2. Der Tierversuch gestaltete sich in folgender Weise: Die Hunde wurden pro Kilogramm mit 0,02 g Morphinum hydrochloricum subkutan betäubt und aufgebunden. Die Jugularvene mit Glaskanüle und Gummischlauch mit einer Bürette verbunden, in welche die Emulsion eingeführt wurde. Die eine Karotis wurde zwecks Blutentnahme mit Glaskanüle versehen und in die Trachea eine Kanüle eingebunden. Der Thorax wurde genau in der Mittellinie des Sternums eröffnet, die Blutungen mit Thermokauter gestillt. Künstliche Atmung mit dem Meyerschen Atmungsapparat. Es wurde in allen Versuchen 100 ccm Emulsion infundiert. Sofort nach beendeter Infusion wurde der Karotis Blut entnommen und ein Lungenpartikel mit Kocherscher Klemme abgeklemmt und mittels Schere abgeschnitten. In bestimmten Intervallen wurde dies 4—5mal wiederholt. Die Organe gelangten in abgewogene gut schließbare Wägegläschen und wurden auf 0,01 g genau abgewogen, zur quantitativen Jodbestimmung verwendet. Die Leber und Milz wurde nach dem Verbluten dem Tier entnommen. Das aus der Karotis ausfließende Blut wurde mit Oxalat aufgefangen, 10—15 ccm mit der Pipette genau gemessen zur Bestimmung verwendet.

3. Die Bestimmung des Jods geschah nach der Methode von Blum und Grützner (a. a. O.). Die viel größere Mühe gegenüber anderen Methoden wird durch ihre Genauigkeit reichlich ausgeglichen. Namentlich der sichere Nachweis von geringsten Jodmengen bei genauer Einhaltung der Vorschriften war für unsere Blutuntersuchungen, wo nur geringe Jodmengen zur Bestimmung kamen, von Wichtigkeit. Das Prinzip der Methode ist, daß nach Veraschung mit der Bariumsuperoxydmethode die Schmelze mit Tierkohle reduziert, das Baryt mit CO_2 und Zusatz von etwas Na_2SO_4 gefällt wird. Im Filtrat erfolgt die Oxydation in sodaalkalischer Lösung mit Permanganat. Die Vollendung der Oxydation erfolgt in schwefelsaurer Lösung. Reduktion des Permanganats in alkalischer Lösung unter Schonung der gebildeten Jodsäure mittels Alkohol. Entfernung des überschüssigen Alkohols aus dem Filtrat durch Kochen. Ansäuern mit Phosphorsäure und kurzes Kochen mit Ammonsulphat. Schließlich erfolgt nach Erkalten der Lösung und Zusatz von Jodkali, Stärke und überschüssiger Schwefelsäure Titration mit Thiosulphat.

Bei unseren Voruntersuchungen zur Erprobung der Methode hatten wir die Bestimmungen erst in reinem KJ, dann in organischem Material und zwar in unserem Jodipin und schließlich in tierischen Organen nach Zusatz von bekannten Mengen KJ ausgeführt. Einige Ergebnisse dieser letzten Reihe mögen als Beispiel angeführt werden:

Zu Muskelbrei zugesetzt Jod in mg	Verbrauch n/10 $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg
76,6	32,9	71,4
38,2	16,2	35,4
15,2	6,2	13,6
15,2	6,4	14,1

Versuche.

Versuch 1.

Hund, 7000 g Gewicht. Infusion von 100 ccm Jodipinemulsion in die Vena Jugularis. Dauer der Infusion 9 Minuten 45 Sekunden. Jodgehalt der Emulsion: 0,832 = 2,44% Jodipin.

Tabelle 1.

Untersuchung der Lunge.

Zeit nach beendeter Infusion in Min.	Gewicht der untersuchten Lunge in g	Verbrauch n/10 $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg	Jodipin in der untersuchten Lunge	
				in g	in %
0	3,04	1,35	2,94	0,0345	1,10
16	2,96	0,35	0,76	0,0089	0,27
38	4,37	2,03	4,42	0,0519	1,10
50	2,52	1,33	2,89	0,0341	1,35

Tabelle 2.

Blutuntersuchung.

Zeit nach beendeter Infusion in Min.	Menge des untersuchten Blutes in ccm	Verbrauch n/100 $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg	Jodipin im Blut		Jodipin im gesamten Blut	
				in g	in %	in g	in % der eingeführten Menge
0	15	1,05	0,22	0,0026	0,017	0,1003	4,1
15	15	0,45	0,09	0,0011	0,007	0,0451	1,8
37	15	0,90	0,19	0,0023	0,015	0,0874	3,6

Wir sehen zunächst, daß der Jodipingehalt des Blutes gegenüber jenem der Lunge verschwindend klein ist. Als Maximalwert

einer. beiläufigen Berechnung, nach welcher das Gesamtblut als $^{1}/_{12}$ des Körpergewichtes mit 583 g in Rechnung gesetzt wird, finden wir, daß von der infundierten Jodipinmenge 4% im zirkulierenden Blut anzutreffen ist. Aus der Kolumne 6 von Tabelle 1 sehen wir, daß in drei Untersuchungen die Konzentration des Jodipins im Lungengewebe zwischen 1,1—1,3% schwankt, während in einem Lungenläppchen sie nur 0,27 beträgt. Diese große Schwankung machte es notwendig, zu untersuchen, ob es sich nur um eine fehlerhafte Bestimmung handelt oder ob in verschiedenen Lungenteilen das Fett ungleichmäßig zurückgehalten wird? Im letzteren Falle könnte die Frage, wieviel von dem gesamten Fett von der Lunge gespeichert wurde, nur durch die Verarbeitung der ganzen Lunge beantwortet werden.

Der nächste Versuch sollte diese Frage entscheiden und deshalb sind wir so vorgegangen, daß nach beendeter Infusion das Tier möglichst vollständig verblutet wurde und sowohl im Blut als in fünf Lungenteilen die Jodbestimmung ausgeführt wurde.

Versuch 2.

Hund, 6300 g Gewicht. Infusion von 100 ccm Jodipinemulsion in 25 Minuten. Infundierte Jodipinmenge: 2,44 g. 4 Minuten nach beendeter Infusion wird das Tier verblutet. Die Untersuchung von 20 ccm Blut ergibt einen Jodgehalt von: 0,372 mg Jod = 0,0044 g, also 0,02% Jodipin. Da das Gesamtblut etwa 525 g beträgt, so berechnet sich der Jodipingehalt desselben auf etwa 0,109 g. Es wären also 4 Minuten nach beendeter Infusion im zirkulierenden Blut beiläufig 4,5% des infundierten Öles.

Tabelle 3.
Untersuchung der Lunge.

Gewicht der untersuchten Lungenpartie in g		Verbrauch n/10 $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg	Jodipingehalt der untersuchten Lungenpartie in g	in %
0,9730	Peripherie	1,00	2,22	0,0261	2,7
1,5610	Peripherie	0,64	1,42	0,0167	1,1
1,3294	Peripherie	1,53	3,31	0,0389	2,9
2,1056	Peripherie	1,70	3,77	0,0443	2,1
1,230	Hilus	0,37	0,77	0,0091	0,76

Auch dieser Versuch zeigt, daß ein sehr beträchtlicher Teil der Emulsion in der Lunge gespeichert wird und, daß das Fett schon 4 Minuten nach der Infusion aus dem Blut bis auf 4,5% der einverleibten Menge geschwunden ist. Die Speicherung in der Lunge

war in diesem Versuch noch beträchtlicher, als in Versuch 1. Es fanden sich Lungenteile bis fast 3% Jodipingehalt, aber allerdings auch solche mit weniger als 1%. Dies zeigt, daß das Fett recht ungleichmäßig von den verschiedenen Teilen der Lunge zurückgehalten wird. Ob es sich dabei um eine Gesetzmäßigkeit handelt, sollte im nächsten Versuch geprüft werden, in welchem jedesmal vom selben Lungenlappen ein peripherer und ein zentral gelegener Teil untersucht worden ist. In diesem Versuch kam auch Milz und Leber zur Untersuchung.

Versuch 3.

Hund, 5300 g Gewicht. Infusion von 100 ccm Jodipinemulsion in 38 Minuten. Jodipingehalt der Emulsion: 2,23%.

Tabelle 4.

Untersuchung der Lunge.

Zeit nach beendeter Infusion in Min.	Gewicht der untersuchten Lungenpartie in g	Verbrauchte Menge $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg	Jodipingehalt der untersuchten Lungenpartie in g	in %	Untersuchter Lungenteil
11	0,299	n/100 0,9	0,19	0,00223	0,74	Rechter oberer peripher
13	0,986	n/10 0,7	1,48	0,01740	1,70	» » zentral
23	—	—	—	—	—	Linker oberer peripher
24	1,52	n/10 0,9	1,90	0,0223	1,46	» » zentral
45	0,4166	n/100 1,5	0,31	0,0037	0,89	Rechter mittlerer peripher
47	0,6520	n/100 4,5	0,96	0,0112	1,70	» » zentral
67	0,5110	n/100 0,4	0,85	0,0099	1,90	Linker unterer peripher
68	1,03	n/100 0,55	1,16	0,0136	1,30	» » zentral

Tabelle 5.

Untersuchung des Blutes.

Zeit nach beendeter Infusion in Min.	Menge des untersuchten Blutes in ccm	Verbraucht n/100 $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg	Jodipingehalt von 10 ccm Blut in g	in %	Jodipin im gesamten Blut in g	in % der einverleibten Menge
7	10	3,8	0,80	0,0094	0,09	0,695	31
27	10	—	—	—	—	—	—
46	10	1,3	0,27	0,0032	0,03	0,222	10
66	10	0,25	0,05	0,0006	0,005	0,037	1,6

Tabelle 6.

Untersuchung von Leber und Milz.

Gewicht des untersuchten Organteiles in g	Verbraucht n/100 $Na_2S_2O_3$ in ccm	Gefunden Jod in mg	Jodipingehalt des untersuchten Organteiles in g	in %
		Leber		
0,996	0,85	0,18	0,0021	0,21
1,758	6,04	1,25	0,0147	0,83
		Milz		
2,029	2,9	0,60	0,0071	0,35
2,120	3,0	0,63	0,0074	0,35

In der Lunge fanden wir die Konzentration der Emulsion geringer als in Versuch 2, sie entspricht etwa derjenigen des 1. Versuchs. Die ungleichmäßige Verteilung in verschiedenen Lungenteilen geht aus diesem Versuch deutlich hervor und wir sehen auch, daß im Speicherungsvermögen peripherer und zentraler Lungenteile keine Gesetzmäßigkeit besteht. Bald fanden wir im peripheren, bald im zentralen, dem Hilus nahegelegenen Lungengewebe mehr Fett. Dieser Befund deckt sich mit den mikroskopischen Untersuchungen Hüpers (a. a. O.). Die Untersuchung des Blutes zeigte in diesem Versuch, daß unter Umständen die Konzentration wenigstens vorübergehend eine recht hohe sein kann. In der ersten Blutprobe betrug sie 0,09 %, was soviel heißt, daß die Lunge diesmal mindestens 1/3 des infundierten Fettes passieren ließ. Im weiteren Verlauf des Versuchs nahm die Blutkonzentration allmählich ab, wahrscheinlich durch Fixation des Fettes in den Organen, vielleicht auch durch Ausscheidungsvorgänge. Eine Stunde nach der Infusion war nunmehr 1,6 % der infundierten Menge im Blut.

Daß die Leber in unserem Versuch weniger Fett zurückhält als die Lunge, zeigt die Tatsache, daß der Maximalwert in der Leber etwa dem Minimum der Lungenkonzentration gleichkommt. Dies stimmt mit den Erfahrungen von Busquet und Vischniac (a. a. O.) überein. Schon aus diesen zwei Analysen, welche wir in der Leber ausgeführt haben, zeigt sich die ungleiche Verteilung in diesem Organ. Dagegen fanden wir in der Milz gut übereinstimmende Werte, aber einen recht geringen Gehalt an Jodipin. Nachdem aber die Konzentration in der Milz 70mal höher ist als die zur gleichen Zeit gefundene Blutkonzentration, so läßt sich der Milz ein gewisses

Vermögen, das Fett zu speichern nicht absprechen, wenn es auch wesentlich geringer ist als jenes der Lunge.

Was nun den zeitlichen Verlauf der Speicherung in der Lunge betrifft, so können wir aus unseren Versuchen den Schluß ziehen, daß die in der Lunge erreichte Konzentration an Fett lange Zeit — sicher bis über 1 Stunde — sich nicht ändert. Dies ist für die praktische Anwendung wasserunlöslicher Mittel von Wichtigkeit, denn es erfolgt in der Tat eine Fixation von wirksamen Arzneimitteln in der Lunge. Auf die praktische Bedeutung jener Tatsache, daß die Anreicherung der Lunge an wasserunlöslichen Stoffen eine so unerwartete Höhe erreichen kann — wir fanden eine Konzentration bis nahezu 3% — sei hier nur kurz hingewiesen. Die Wege und Aussichten einer wirksamen Behandlung von Lungenerkrankungen wird im Anschluß an diese Untersuchungen von Prof. Mansfeld a. a. O. besprochen werden.

Es fragt sich nun ob wir aus unseren Versuchen Schlüsse auf die Bedeutung der Lunge für den Fettstoffwechsel ziehen können? Wir sehen, daß die Annahme, nach welcher das rasche Verschwinden der Fette aus dem Blut nach Infusion von Chilus — oder ähnlich fein verteiltem Fett — durch eine Speicherung in der Lunge bedingt ist, durch unsere Versuche eine Stütze erfährt. Es muß hier noch betont werden, daß es sich bei diesem Vorgang nicht um eine selbstverständliche Fettembolie handelt wie nach der intravenösen Injektion von nicht emulgiertem Kampferöl. Die von uns verwendete Emulsion ist derart beschaffen, daß sie einer sogenannten staubförmigen Emulsion, wie sie der Chilus darstellt, zum mindesten sehr nahe kommt, denn auch die spärlich vorkommenden größeren Fetttröpfchen übertreffen nicht die Größe von Erythrozyten. Es ist jedenfalls beachtenswert, daß auch dieses fein verteilte Fett die Lunge nicht glatt zu passieren vermag und spricht dafür, daß ein ähnliches Schicksal unter normalen Umständen auch dem Chilusfett beschieden ist. Freilich könnte man auch annehmen, daß die künstliche Emulsion in der Blutbahn zu größeren Fetttropfen »agglutiniert« und deshalb in der Lunge stecken bleibt. Aber einerseits zeigt mit Blutplasma vermengte Emulsion unter dem Mikroskop keine Spur einer derartigen Veränderung, anderseits scheint aus den Bestimmungen der französischen Autoren hervorzugehen, daß auch nach fettreichen Mahlzeiten, also unter natürlichen Bedingungen die Lunge als Fettfilter eine Rolle spielt. Ein wie großer Teil die Lunge passiert, läßt sich leider aus unseren Versuchen nicht genau feststellen, weil eben die ungleiche Verteilung in der Lunge jede diesbezügliche Berechnung

illusorisch macht. Wir glauben also in unseren Versuchen eine Bestätigung für die Annahme zu erblicken, wonach die Lunge in der Verarbeitung der resorbierten Fette eine Rolle spielt. Durch die Verabreichung von emulgiertem Fett mit bekanntem Jodgehalt konnte dies sicherer als in den älteren Versuchen Mansfelds und den neueren Untersuchungen der französischen Autoren nachgewiesen werden. Über das weitere Schicksal der Fette, namentlich ob es sich um eine Fettspaltung im Lungenblut oder um eine Überführung in maskierte Form handelt, wofür das Sauerstoffreiche Blut in den Lungen besonders geeignet erscheint, hoffen wir ebenfalls durch die Verfolgung des Schicksals der jodierten Fette im Organismus entscheiden zu können und beabsichtigen auch diese Frage in nächster Zukunft zu bearbeiten.

XXII.

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Westend.
(Direktor: Professor Dr. Umber.)

Über die Bildung einer nicht adäquaten, körperfremden Dextroseart in der geschädigten Leber.

Von
Dr. Varela und Dr. Rubino aus Montevideo.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 7. XII. 1923.)

Aus unseren früheren Arbeiten[1]) in der Umberschen Klinik geht hervor, daß die Glykogenbildung nicht als ein einfacher biochemischer Polymerisationsprozeß anzusehen ist, sondern daß er auch mit assimilierenden Funktionen eng verknüpft ist. Das zugeführte körperfremde Material muß gleichzeitig mit der Deponierung in eine dem Körper adäquate Form übergeführt werden.

Nicht nur die Lävulose, sondern auch die aus der Intestinalwand stammende Dextrose wird zu einer inneren Umwandlung veranlaßt. Wenn wir die Versuche Isaacs (1) berücksichtigen, wonach keine sterische Umwandlung ohne Tätigkeit intakter Zellen stattfindet, dann können wir diesen intramolekularen Prozeß als eine Leberzellenfunktion ansprechen, die eng mit der Glykogenisierung verbunden ist.

Zahlreiche Versuche verschiedener Autoren haben gezeigt, daß die assimilierende Umwandlung in Glykogen sich nicht allein auf die Gruppe der Kohlehydrate beschränkt, sondern sich auch auf solche Stoffe erstreckt, die dem Eiweiß- und Fettumsatz entstammen. Wir wissen, daß von dem zugeführten Eiweiß nur ein Teil, der zur Deckung des Eiweißminimums ausreicht, als solches verbraucht wird, während der Überschuß der Desaminierung anheimfällt. Die Eiweißreste treten nun in Beziehung zur Glykogenisierung; es handelt sich hierbei vielleicht weniger um eine direkte Verwendung, als um einen Assimilationsvorgang, durch den die Eiweißabbauprodukte mit den

1) Varela und Rubino, Med. Klin. 1922, Nr. 26. Klin. Woch. 1922, Nr. 48.

Zwischenstufen der Kohlehydratumsetzung in Reaktion treten. Diese andersartige Verwendung der Eiweißabbauprodukte, die durch die Desaminierung eingeleitet wird, ist unter gewissen Umständen als ein Entgiftungsvorgang anzusprechen.

Während bisher die Anschauung vertreten wurde, daß eine direkte Umwandlung der Reststoffe des Eiweißumsatzes in Glykogen stattfinden kann, möchten wir besonders die funktionelle Verkuppelung der intermediären Produkte des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels betonen. Wir erinnern nur an die klinisch beobachtete »antitoxische Wirkung« des Glykogens (Umber 2) und an die experimentellen Ergebnisse Rogers. Auch das Verschwinden der Aminosurie bei Phloridzin- und Phosphorvergiftung nach Kohlehydratzufuhr dürfte nach dieser Richtung hin zu erklären sein. Die Annahme einer »Sparfunktion« mag in energetisch-quantitativer Hinsicht befriedigen, vom biochemischen und qualitativen Standpunkt aus müssen wir jedoch an eine andersartige Verwendung des Eiweißes unter dem Einflusse der Kohlehydratzufuhr denken. (Abhängigkeit der Desaminierung vom Kohlehydratstoffwechsel. Auftreten von Kreatin im Harn bei gestörtem Kohlehydratstoffwechsel und Leberkrankheiten 3).

Für die Beziehungen des Fettumsatzes zum Kohlehydratstoffwechsel nimmt man an (v. Noorden, Salomon 4), daß in der glykogenarmen Leber der Abbau des Fettsäuremoleküls auch in qualitativer Hinsicht eigenartig ist. Die Abhängigkeit des Fettverbrauches von den Kohlehydraten, die durch zahlreiche klinische Beobachtungen (Beeinflussung der Azetonurie und Azetonämie durch Zuckerzufuhr) erwiesen ist, hat man in dem Satze formuliert, daß das Fett im Feuer der Kohlehydrate verbrennt (Nasse-Naunyn). Wir möchten diesen Satz so auffassen, daß die Fettassimilation nur bei ungestörter Glykogenisierung möglich ist und daß auch hier eine funktionelle Verknüpfung der intermediären Stufen stattfindet[1]).

Wir nähern uns somit dem Gedanken, daß der Glykogenisierungsvorgang als ein regulierender Faktor des Eiweiß- und Fettstoffwechsels im Mittelpunkte der Gesamtumsetzungen steht. Störungen in der Glykogenisierungsfunktion müssen auch auf den Eiweiß- und Fettstoffwechsel übergreifen. Obwohl schon zahlreiche klinische Erfahrungen zu einer solchen Vorstellung berechtigen,

1) Zur Erklärung unserer Vorstellung wollen wir auf die wichtige Synthese von Neuberg zwischen Benzaldehyd und Azetaldehyd, welche nur eintritt, wenn Azetaldehyd im Augenblick der Entstehung bei Abbau von Zucker bzw. von Brenztraubensäure zugegen ist, hinweisen (5).

hoffen wir auch durch spätere experimentelle Untersuchungen eine Stütze für die Richtigkeit dieser Anschauung beibringen zu können.

Störungen und Abweichungen des Glykogenisierungsvorganges können unter folgenden Bedingungen eintreten:

1. Bei Mangel an Kohlehydraten (einseitige Ernährung),

2. bei quantitativ und qualitativ unzureichender Nahrungszufuhr (Unterernährung, Vitaminmangel).

Diese von exogenen Ursachen abhängigen Störungen sind als »Bereitschaftsmomente« für Parenchymerkrankungen der glykogenverarmten Leber im Sinne Umbers anzusprechen.

3. Bei einer inneren Insuffizienz des Glykogenisierungsvorganges, die als eine Dysfunktion anzusprechen ist und die sich unter Umständen zu einer Schädigung der Leberzellen auswirkt oder durch sie verursacht ist.

Während die beiden ersten Schädigungen reversibel sind, stellt die Dysfunktion eine Störung dar, die in dem Maße, wie die Zellen verändert sind, dem restituierenden Einflusse der Ernährung entzogen wird.

Die durch äußere Einflüsse hervorgerufenen »Bereitschaftsmomente« sind pathologisch-anatomisch durch eine Glykogenverarmung gekennzeichnet. Eine anatomische Glykogenverarmung kann auch der Ausdruck einer unter 3. aufgeführten Dysfunktion des Glykogenisierungsvorganges sein. Andererseits ist eine Insuffizienz des Glykogenumsatzes durchaus denkbar, die — ohne substanziellen Glykogenmangel — funktionell einem solchen gleichkommt, wenn nämlich der Abbau des Glykogens zu nicht verwertbaren Stufen führt.

Das Auftreten nicht assimilierbarer Abbauprodukte des Eiweiß- und Fettstoffwechsels ist uns aus der Pathologie der Kohlehydrate geläufig. Diese abwegigen Produkte sind nur indirekte Anzeichen eines gestörten Kohlehydratstoffwechsels. Wir haben es nun unternommen, solche nicht adäquaten, d. h. nicht verwertbaren Abbaustufen auch innerhalb des Glykogenumsatzes selbst nachzuweisen.

Für die ersten Versuche nach dieser Richtung haben wir uns darauf beschränkt, nach einer Dysfunktion des Glykogenabbaues zu fahnden, die zu einer nicht adäquaten körperfremden Dextroseart führt.

Aus unseren früheren Arbeiten in der Umberschen Klinik (6) geht hervor, daß die chemisch reine Glukose dem Normalstoffwechsel fremd ist und somit als ein unphysiologisches Material anzusehen ist. Wir konnten nicht entscheiden, ob die Ursache dieses unphysiologischen Verhaltens auf die Abwesenheit einer Bindung, z. B. an Eiweißmolekülen (ungebundene Dextrose), zurückzuführen

ist oder auf eine andersartige Beschaffenheit, die mit der molekularen Struktur bzw. Konfiguration zusammenhängt.

Die Versuche Hamburgers (7) zeigen uns, daß zur Erklärung dieses Verhaltens die erste Annahme nicht nötig ist, d. h. es genügt eine andersartige molekulare Struktur, um eine Abweichung von der normalen physiologischen Verarbeitung herbeizuführen.

Daß auch bei pathologischen Störungen eine nicht adäquate Dextroseart auftreten kann, ging aus einigen Fällen hervor, die bei Dextrosezufuhr per os Erscheinungen zeigten, wie wir sie bisher normalerweise nur bei parenteraler Glukosezufuhr gesehen hatten.

Nach unseren früheren Versuchen schienen uns zwei Methoden zur Nachprüfung dieser Auffassung geeignet zu sein:

1. Die gleichzeitige Beobachtung des Blutzuckerspiegels und des Harnzuckers nach einer genügend großen Zuckergabe per os (100 g), die eine Glykosurie hervorruft. Hierdurch war das Niveau der Zuckerausscheidung (Schwellenwert) zu bestimmen.

Die Versuche Hamburgers (8) und unsere eigenen haben ergeben, daß die Glykosurie nicht allein von der Menge der im Blute vorhandenen Glukose, sondern auch von der Struktur der Dextrosemoleküle abhängig ist. Bei einem Mißverhältnis zwischen Glykosurie und Hyperglykämie ist nicht allein an den renalen Faktor, sondern auch an Möglichkeiten zu denken, die sich aus einer strukturell bedingten Durchlässigkeit des von der Leber kommenden Zuckers ergeben.

Wenn auch diese Methode zu einer ersten Orientierung über unser Problem sich nicht als geeignet erwies, so scheint es doch möglich, mit ihrer Hilfe die Frage zu beantworten, ob denn jene Glykosurie mit niedrigem Niveau, die im allgemeinen als renale Glykosurie angesprochen wird, in Fällen deutlicher klinischer Leberveränderungen nicht auch auf eine Abweichung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels schließen läßt? Zu dieser Frage wollen wir in einer späteren Arbeit Stellung nehmen. Zweckdienlicher erwies sich zunächst die zweite Methode:

2. Bestimmung der Blutzuckerkurve nach einer minimalen Zuckergabe von 10—20 g per os in nüchternem Zustande, wodurch eine etwaige Hypoglykämie festgestellt werden konnte.

Wie schon Staub (9) und Traugott (10) nachgewiesen haben, rufen solch kleine Zuckermengen peroral im physiologischen Zustande eine deutlich bemerkbare Hyperglykämie hervor.

Im Gegensatze hierzu finden wir bei parenteraler Zufuhr der angegebenen Menge eine Senkung der Glykämie, welche wir nur als eine reaktive Hypoglykämie infolge des in das Blut eintretenden körperfremden Zuckers erklären können.

Wenn diese Reaktion auch bei einer Zuckergabe per os eintritt, wie dies bei einigen unserer früheren Versuche der Fall war, dann müssen wir an folgende Möglichkeit denken:

a) Ein Teil des vom Darmkanal resorbierten Zuckers durchwandert unter nicht normalen Verhältnissen die Leber, ohne verarbeitet zu werden, und geht in den Blutkreislauf über, ohne eine adäquate Struktur erlangt zu haben.

b) Der Zucker, der im allgemeinen bei nicht forcierter Dosis in der Leber festgehalten wird, bewirkt infolge Reizung der Leber eine anormale Spaltung des in den Zellen enthaltenen Glykogens, die zur Bildung eines körperfremden, unphysiologischen Zuckers führt.

Beide Möglichkeiten führen zu dem gleichen Ergebnisse, daß nämlich körperfremder Zucker in das Blut eintritt, und sie schaffen ähnliche Bedingungen, wie die parenterale Zufuhr von chemisch reiner Glukose.

Wie wir schon zeigten, verläuft unter solchen Verhältnissen die Blutzuckerkurve in zwei Phasen; es zeigt sich zunächst eine negative (unter dem Anfangswert), der eine positive folgt. Die Veranlassung zu diesem eigentümlichen Verlaufe der Blutzuckerkurve möchten wir in einer Reizung des den Zuckerstoffwechsel regulierenden nervösen Apparates suchen, welche zu einer Störung jenes Gleichgewichtes führt, das zwischen den verschiedenen am Zuckerstoffwechsel beteiligten Organen besteht. Für die erste negative Periode wäre eine Ablagerung und synthetische Verwendung des Blutzuckers (z. B. Glykogen- oder Laktacidogenbildung im Muskel) durchaus vorstellbar, während die zweite positive Periode durch einen Rückfluß neugebildeten Zuckers aus den Geweben in den Kreislauf erklärt werden könnte.

Selbst bei parenteraler Zufuhr tritt dieser typische Verlauf der Blutzuckerkurve nicht in allen Fällen ein; so konnten wir bei Hypertonie und bei Patienten mit leicht erregbarem vegetativem Nervensystem keine negative Anfangsphase feststellen. (Vielleicht läßt sich die Methode der parenteralen Zuckerzufuhr nach dieser Richtung hin diagnostisch verwerten.) Wenn aber die typische Reaktion eintritt, so sind wir wohl berechtigt, sie stets auf die gleiche Ursache, d. h. auf das Eintreten eines nicht adäquaten, körperfremden Zuckers in die Blutbahn zurückzuführen.

Diese Gesichtspunkte haben uns dazu geführt, die Methode der peroralen Zufuhr minimaler Zuckermengen bei verschiedenen Fällen anzuwenden, bei welchen eine Leberschädigung sicher oder wahrscheinlich war, und die Ergebnisse mit den bei Normalen erhobenen Befunden zu vergleichen.

Die Versuchsanordnung war die folgende: Der Patient bekam nach 12—15stündiger Nüchternheit 10 g Dextrose oder Lävulose (Merck und Kahlbaum) in 100 g Wasser aufgelöst per os. Die Blutzuckerbestimmung fand vor dem Versuch und 10, 20 und 40 Minuten nach der Zuckerzufuhr unter Anwendung der Bangschen Mikromethode statt. Die Zahlen unserer Tabellen stellen den Durchschnitt von drei gleichzeitig entnommenen Blutproben dar.

Die Tabelle 1 gibt die Resultate wieder, die an fünf normalen Individuen gewonnen wurden.

Tabelle 1.

Hyperglykämie nach 10 g Glykose bzw. Lävulose per os bei Normalen.

Versuchsnummer	1	2	3	4	5
Zuckerart per os	Glykose			Lävulose	
Blutzucker	g %	g %	g %	g %	g %
Vor	0,080	0,097	0,108	0,105	0,088
Nach 10 Minuten	0,106	—	0,129	—	—
» 20 »	**0,110**	**0,130**	**0,138**	**0,121**	**0,104**
» 40 »	0,083	0,113	0,118	0,106	0,093
Maximale Abweichung in % des Anfangswertes	+ 37	+ 34	+ 28	+ 15	+ 18
Mittelwert	Glykose 33%			Lävulose 16%	

In den ersten 10 Minuten nach der Zufuhr stieg der Zuckerspiegel rasch an und erreichte dann allmählich bis zur 20. Minute den Höhepunkt. Danach trat das Abfallen der Kurve so verzögert ein, daß nach 40 Minuten der Anfangswert noch nicht wieder erlangt war. Beide Zuckerarten zeigten bei sämtlichen Versuchen eine gleichsinnige Kurve.

Während die Blutzuckersteigerung bei dem Glukoseversuch 33% erreichte, stieg die Lävulose nur bis zu 16%. Dieser Unterschied deckt sich mit den Resultaten, die Isaac (1) früher bei einer Zuckergabe von 100 g festgestellt hat. Bei unseren Untersuchungen aber traten noch deutlichere Differenzen zwischen Glykose und Lävulose hervor.

Die Lehre vom Mechanismus der alimentären Hyperglykämie erfährt einen Fortschritt durch die Tatsache, daß eine so geringe zugeführte Zuckermenge genügt, um in nur 10 Minuten eine ausgeprägte Blutzuckersteigerung herbeizuführen.

Zur Erklärung der Hyperglykämie nach der Zugabe von 100 g nimmt man im allgemeinen an, daß die Leber unfähig ist, diese als Glykogen zurückzuhalten, infolge des großen Angebotes von der portalen Vene her. Ein Teil des überschüssigen Zuckers, welchen die Leber nicht bewältigen kann, tritt in den Blutkreislauf über und erzeugt so die Hyperglykämie.

Die Richtigkeit dieser Vorstellung ergibt sich aus der Tatsache, daß nach der Zufuhr einer forcierten Dosis von 100 g Lävulose sich im Blute dieser Stoff durch Anwendung der Seliwanoffschen Reaktion identifizieren läßt (Folin und Berglund 11). Außerdem zeigt sich bei Durchtritt sehr großer Lävulosemengen durch die Leber eine sehr starke Ausscheidung der Lävulose in unveränderter Form seitens der Niere (alimentäre Lävulosurie, Galaktosurie, Saccharosurie usw., C. v. Noorden). Aber diese Feststellungen beweisen nicht, daß der vermehrte Blutzucker ausschließlich auf die überschüssige zugeführte Zuckermenge zurückzuführen ist, denn — wie die Versuche von Staub zeigen — läßt sich auch ohne besonders starke Zuckerzufuhr eine Hyperglykämie nachweisen. Es genügen 10 g Glukose, d. h. eine so geringe Menge, wie sie bei normaler Ernährung in Betracht kommt, um eine Vermehrung des Blutzuckers von etwa $^1/_3$ gegenüber dem Anfangswerte erkennen zu lassen. Zur Erklärung dieser Hyperglykämie, die durch kleine Zuckermengen hervorgerufen wird, kommt eine ungenügende Kapazität der Leberzellen nicht in Betracht.

In seiner kürzlich veröffentlichten Arbeit über Reizhyperglykämie nimmt Rosenberg (12) an, daß ein neurogener Reiz auf dem Wege des autonomen Nervensystems vom Duodenum her zur Leber eine Hyperglykämie verursacht. Das Bestehen eines Reizmomentes wird zur Erklärung der Hyperglykämie durch minimale Zuckermengen auch von uns herangezogen. Wir möchten diesen Reiz jedoch nicht im Sinne Rosenbergs als einen ausschließlich neurogenen deuten. Nach unseren Versuchen mit Glukose und Lävulose, welche dieselben Unterschiede wie bei großen Gaben zeigen, müssen wir auch einen direkten Einfluß des eingeführten Zuckers auf die Leberzellen annehmen, der sich immerhin auch nach der verschiedenen Qualität des zugeführten Substrates richtet. In diesem Sinne spricht auch eine gewisse Abhängigkeit von der Quantität des zugeführten Zuckers.

Wir möchten auch auf die Schadesche (13) Vorstellung hinweisen, welche für die Umwandlung Glykogen-Dextrose zwischen V. porta-Dextrose und dem Leberglykogen, sowie zwischen dem Leberglykogen-Blutzucker ein Gleichgewicht unter chemisch-physikalischen Gesetzen annehmen, woraus im Sinne Schades folgt, daß für das Auftreten einer Hyperglykämie kein direkter Durchfluß durch die Leber erforderlich ist, wie wir bereits bei physiologischen Gaben ausgeführt haben.

Beim Normalorganismus ruft also unsere Versuchsanordnung eine sofortige Hyperglykämie hervor, die ihr Maximum in 20 Minuten erreicht. Wir wollen nun zeigen, in welcher Weise der kranke Organismus von dieser Norm abweicht. Tabelle 2 betrifft die Ergebnisse von leberkranken Patienten, welche 10 g Lävulose per os erhielten.

Tabelle 2.

Leberkrankheiten.

Versuchsnummer	6	7	8	9	10	11
Klinische Diagnose	Atrophische Zirrose. Mächtiger Aszites	Ikterus katarrhalis	Subakute Leberatrophie	Fall 8, 24 Tage später. Exitus am nächsten Tage	Stauungsleber	Stauungsleber
Zuckerart per os .	Lävulose	Lävulose	Lävulose	Lävulose	Lävulose	Lävulose
Blutzucker	g %	g %	g %	g %	g %	g %
Vor	0,091	0,093	0,133	0,166	0,113	0,085
Nach 10 Minuten .	0,102	—	—	—	—	—
» 20 » .	**0,103**	**0,106**	**0,135**	**0,171**	0,108	**0,076**
» 40 » .	0,095	0,100	0,135	0,171	**0,093**	0,090
» 60 » .	—	0,073	—	—	—	0,077
Maximale Abweichung in % des Anfangswertes .	+ 11	+ 12	+ 1	+ 3	— 17	— 10

In den Fällen 6 und 7 zeigte der Blutzuckerspiegel einen normalen Verlauf. Dies traf nicht auf den Fall 8 zu, welcher nur eine kaum bemerkbare Steigerung der Glykämie aufwies. Dieser letztere Fall betraf einen Syphilitischen, der seit einem Monat eine starke ikterische Verfärbung zeigte und sich im Anfangsstadium einer subakuten Leberatrophie befand. Nach der Zufuhr von 10 g Lävulose vermehrte sich der Blutzucker nur um 1% des Anfangswertes. 25 Tage später war der Allgemeinbefund ein sehr ungünstiger geworden (präkomatöser Zustand, hämorrhagische Symptome, ausge-

sprochener Faetor hepaticus). Wir wiederholten den Versuch nochmals mit Lävulose (Beobachtung 9). Es trat diesmal auch nur eine Steigerung von 3% ein. Wir könnten hier einfach annehmen, daß bei subakuter Leberatrophie eine allgemeine tiefere Schädigung der Leberzelle stattfindet. Die Zelle hatte die Fähigkeit verloren, Glykogen zu bilden und zu speichern und ist nicht mehr imstande, auf die physiologische Reizwirkung zu reagieren.

Wir möchten hier die Umbersche Vorstellung heranziehen, die auf Grund ausgedehnter klinischer Beobachtungen und experimenteller Grundlagen entstand und die imstande ist, über das Problem des gesamten Leberstoffwechsels wichtige Ausblicke zu eröffnen.

Nach Umber (14) ist die entgiftende, sowie die assimilierende synthetische und dissimilierende Funktion der Leberzelle offenbar nur dann gesichert, wenn Glykogen in ihr vorhanden ist. Das Wichtigste ist die klinische Erfahrung, nach der eine Glykogenverarmung der Leber ein Bereitschaftsmoment für die akute Leberatrophie darstellt.

Zahlreiche auf dem Gebiet der Stoffwechselvorgänge kombinierte Versuche verdienen von diesem Standpunkte berücksichtigt zu werden.

Unser Fall, bei welchem durch Einführung von 10 g Lävulose keine Reaktion im Blute erscheint, spricht dafür, daß die Reizkomponente gestört ist, daß jedoch für die Verarbeitung dieser kleinen Dosis die Lebertätigkeit ausreichend ist. 24 Tage später trat bei derselben Zuckergabe unter schwerem Zustande eine Blutzuckerkurve auf, welche nach anfänglichem Ansteigen in flacher Bahn verlief. Für diese angedeutete Steigerung des Blutzuckers kommt eine Reizhyperglykämie nicht mehr in Frage.

Wenn wir annehmen, daß die Glykogenie an sehr wichtige organische Umwandlungen, die auf gegenseitige Beziehungen zum Eiweiß und Fett beruhen, gebunden ist, dann meinen wir in einer Erschwerung dieses Prozesses eine Erklärung für den Ursprung einiger pathologischer Erscheinungen suchen zu müssen.

Es scheint uns durchaus möglich, daß zahlreiche Prozesse beim Eiweißstoffwechsel, wie die Desaminierung oder Synthetisierung der aus der Intestinalwand stammenden Eiweißspaltungsprodukte nicht ohne enge Beziehung zu der Zuckerumwandlung und dem Glykogenisierungsvorgange verlaufen können.

So sehen wir, daß eine durch einen äußeren Mangel hervorgerufene Glykogenverarmung, wie sie bei Unterernährung der Fall ist, zu einer Störung des gesamten inneren Leberstoffwechsels führen

kann. So ist hier das Bereitschaftsmoment der Leberzellen für den pathologischen Zustand ausschlaggebend.

Das durch äußeren Mangel bedingte Bereitschaftsmoment kann einen solch eingreifenden und dauernden Einfluß auf die gesamte Leberfunktion ausüben, daß eine spätere Kohlehydratzufuhr keinen Ausgleich mehr schaffen kann (vgl. Herxheimer, »Über akute gelbe Leberatrophie«, 15).

Es wäre auch noch zu untersuchen, ob den tief eingreifenden Störungen des Gesamtstoffwechsels — wie sie bei Phosphor- und Chloroformvergiftung auftreten — als primäre Veränderung eine weitgehende Störung des Glykogenumsatzes zugrunde liegt (vgl. Frank-Isaac 16). Bei endogenen Autointoxikationen mögen die Verhältnisse ebenso liegen.

Die Fälle 10 und 11 betreffen eine Stauungsleber als Folge einer Herzinsuffizienz (ohne Vorhandensein von Oedem). Beide Fälle sind von den vorangegangenen verschieden. Statt einer Hyperglykämie erscheint hier eine Verminderung des Blutzuckerspiegels, welche in dem Falle 10 —17% erreichte und noch nach 40 Minuten vorhanden war. Wie die anatomisch-pathologischen Feststellungen uns zeigen, bestehen bei Herzinsuffizienz allgemeine Veränderungen der Leberzellen, welche zu einigen klinischen Erscheinungen führen (Leukocytensturz, leichte Gelbsucht usw.).

Im Verlaufe der akuten Infektionskrankheiten, wie z. B. Pneumonie, treten häufig Leberstörungen infolge Cholangitis auf (Umber 17), Urobilinurie, Ikterus bzw. Subikterus (Borchardt 18, Brulé 19), Leukocytensturz (Widal, Abramie und Jancovesco 20).

Vielleicht steht damit in Zusammenhang, daß bei infektiösen Zuständen häufig auch Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel entstehen, wie das Vorkommen eines hyperglykämischen Zustandes zeigt (Liefmann und Stern 21), ebenso wie das Bestehen einer alimentären Glykosurie bzw. Lävulosurie (C. v. Noorden 22).

Die Tabelle 3 zeigt wieder das Vorhandensein einer Hypoglykämie bei Fällen von Pneumonie und Endokarditis lenta. Bei den in der Tabelle enthaltenen sechs Fällen ist der Blutzucker viermal höher als 0,134 g%. Bei Einführung von 10 g Dextrose oder Lävulose trat in zwei Fällen von Pneumonie eine Blutzuckersenkung um 16—17% ein. Wir wiederholten den Versuch bei Fall 17 10 Tage nach der Krisis. Der Allgemeinzustand war bereits fast normal, die Hyperglykämie der ersten Periode war schon verschwunden. Trotzdem trat bei diesem zweiten Versuche eine hypoglykämische Reaktion ein und zwar noch ausgeprägter als beim ersten Male. Diese

Tabelle 3.

Pneumonie und Endoc. lenta.

Versuchsnummer	12	13	14	15	16	17	18
Diagnose	Endoc. lenta seit 6 Monaten. Strept. viridans im Blut: +	Pneumonie am 7. Tage. T. 39°	Pneumonie am 7. Tage. T. 39°	Pneumonie am 7. Tage. T. 39,5°	Pneumonie am 6. Tage. T. 39°	Pneumonie am 7. Tage. T. 39,5°	Fall 17, 10 Tage nach der Entfieberung
Zuckerart per os	Lävulose	Glykose	Lävulose	Glykose	Lävulose	Lävulose	Lävulose
Blutzucker	g%	g%	g%	g%	g%	g%	g%
Vor	0,135	0,134	0,111	0,101	0,144	0,151	0,100
Nach 20 Minuten	**0,171**	**0,148**	**0,136**	**0,125**	**0,119**	**0,137**	**0,084**
» 40 »	0,162	0,138	0,128	0,083	0,124	0,160	0,095
Maximale Abweichung in % des Anfangswertes	+ 16	+ 10	+ 15	+ 24	— 17	— 10	— 16

Resultate beweisen, daß im Verlaufe der Pneumonie die Veränderungen der Leberfunktion sich zu einer Störung des Assimilationsprozesses ausdehnen können. Wie unser Fall zeigt, kann diese Störung die klinischen Erscheinungen der Lebererkrankung erheblich überdauern.

Fall 10 und 11 zeigen nach peroraler Zufuhr minimaler Zuckermengen einen Verlauf der Blutzuckerkurve, wie wir ihn bei der parenteralen Zufuhr der körperfremden Glukose früher beschrieben haben. Neben den eben erwähnten klinischen Symptomen der Leberschädigung glauben wir nunmehr eine Störung im Chemismus des Glykogenabbaues annehmen zu dürfen, die darin besteht, daß die Spaltung des Glykogens zu einem nicht assimilierbaren und somit nicht adäquaten Zuckermolekül hier geführt hat.

Aus der Tabelle 4 wollen wir den Fall 21, welcher eine Gasvergiftung betraf, hervorheben. Es ist schon bekannt, daß bei Gasvergiftungen Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels eintreten können, was man aus dem Auftreten von Hyperglykämie mit oder ohne Glykosurie anzunehmen berechtigt ist.

In dem vorliegenden Falle stieg die Glykämie am Tage nach der Vergiftung bis 0,210 g% ohne Glykosurie. Die Lävuloseprobe, die 2 Tage später bei gutem Allgemeinbefinden des Patienten vorgenommen wurde, erzeugte eine Kurve, die, wie wir später sehen werden, bei Zuckerkranken typisch ist. Die Glykämie stieg langsamer als beim gesunden Menschen, aber fortschreitend bis zum Ende unseres Versuches, 40 Minuten nach der Zuckergabe, an.

Tabelle 4.

Verschiedene Krankheiten.

Versuchsnummer	19	20	21
Diagnose	Perniziöse Anämie. Hämoglobin $^{25}/_{100}$	64 Jahre alt. Esentielle Hypertonie. Blutdruck $^{200}/_{120}$	Leuchtgas-vergiftung (vor 2 Tagen)
Zuckerart per os .	Lävulose	Lävulose	Lävulose
Blutzucker	g %	g %	g %
Vor	0,129	0,132	0,140
Nach 10 Minuten .	0,139	**0,142**	—
» 20 » .	**0,141**	0,135	0,149
» 40 » .	0,128	0,134	**0,155**
Maximale Abweichung in % des Anfangswertes .	+ 9	+ 8	+ 10

Ein Zustand, bei welchem der Kohlehydratumsatz großen Veränderungen unterworfen ist, ist die Schwangerschaft. Ein Beweis für diese Tatsache ist die Tendenz der Schwangeren zur Glykosurie. Die Glykosurie der Schwangerschaft, die häufig ohne Hyperglykämie auftritt (Porges und Strisower 23), und die nach der Geburt verschwindet, ist schon lange bekannt. Nach der Zufuhr von 100 g Dextrose tritt in den drei ersten Monaten der Schwangerschaft fast regelmäßig Glykosurie auf, die im allgemeinen von einer mäßigen Hyperglykämie begleitet ist (unter 0,190 g %), was ja von Franck und Nothmann (24) für die Früh-Diagnostik der Schwangerschaft benutzt wurde. Außerdem tritt eine Glykosurie nach einer Einspritzung von 0,002 g Phloridzin auf, was ebenfalls für die frühe Diagnostik der Schwangerschaft verwertet worden ist. In diesem Sinne spricht auch die Neigung der Schwangeren zur Azidose (vgl. Umber, »Über Coma diabeticum bei Schwangeren« (25).

Hasselbalch und Gammeltoft (26) stellten ferner eine Veränderung der »reduzierten Wasserstoffzahl«[1]) im Sinne eines azidotischen Zustandes fest.

Diese Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels während der Schwangerschaft (Umbers Dyszooamyglia gravidarum) wird wahrscheinlich durch die funktionellen Veränderungen der inneren Sekretionsdrüsen (Nebenniere, Schilddrüse, Hypophyse), welche normaler-

---

1) Daß heißt des Blutes bei einer Kohlensäurespannung von 40 mm Hg.

weise an der Regulierung des Stoffwechsels teilnehmen, verursacht. Das trifft auch für die Leber zu, deren teilweise funktionelle Insuffizienz durch neuere Forschungen erwiesen ist.

Tabelle 5.

Schwangerschaft.

Versuchsnummer	22	23	24	25
Monat	6. Monat	8. Monat	5. Monat	8. Monat
Zuckerart per os	Lävulose	Glykose	Glykose	Lävulose
Blutzucker	g%	g%	g%	g%
Vor	0,114	0,111	0,104	0,113
Nach 10 Minuten	0,120	0,128	—	—
» 20 »	0,124	**0,136**	**0,098**	**0,099**
» 40 »	**0,126**	0,111	0,129	0,136
Maximale Abweichung in % des Anfangswertes	+ 10	+ 20	— 6	— 12

In Übereinstimmung mit der Häufigkeit dieser Anomalien befinden sich die Ergebnisse der Tabelle 5, welche wir bei vier Schwangeren zwischen dem 5.—8. Monat der Schwangerschaft erhalten haben.

Wir können die Fälle unserer Tabelle folgendermaßen einteilen: 1. Fall (Beobachtung 23), der eine normale hyperglykämische Reaktion bei unserer Versuchsanordnung zeigt. Der Fall 22 zeigt eine ähnliche Kurve, wie wir sie bei dem Fall der Gasvergiftung beschrieben haben. Bei den beiden übrigen Fällen (24, 25) treffen wir eine Senkung des Blutzuckerspiegels an, welche nach unserer Auffassung eine unphysiologische Spaltung des Leberglykogens bedeutet oder eine Insuffizienz der Glykogenie in der Leber (Dyszooamyglia gravidarum).

Wenn diese Leberinsuffizienz die Ursache eines im Blute vorhandenen unphysiologischen Zuckers ist, dann sehen wir hier die Möglichkeit des Bestehens eines andersartigen Mechanismus für die bei der Schwangerschaft vorkommende Glykosurie mit niedrigem Schwellenwert. Das renale Moment spielt nur eine untergeordnete Rolle, da die Niere nur den aus der primär geschädigten Leber kommenden körperfremden Zucker ausscheidet. Bis jetzt hat man die Schwangerschaftsglykosurie ausschließlich auf renale Ursachen zurückgeführt. Nach unserer Anschauung kann bei durchaus funktionstüchtigen Nieren eine Glyko-

surie auftreten, wenn es sich um den Durchtritt eines strukturchemisch unphysiologischen Zuckers handelt. Wir beabsichtigen, diese Vorstellung durch weitere Versuche experimentell zu prüfen.

Tabelle 6.

Diabetes.

Versuchsnummer	26	27	28	29	30	31
Diagnose	11 Jahre alt. Diabetes mit Azidose seit 1 Jahr nach	1 Monat später mit	50 Jahre alt. Diabetes seit 2 Jahren. 1 % Glykose im Urin. Keine Hypertonie	67 Jahre alt. Vor 12 Tagen 0,200 g % Zucker im Blut und 0,9 % im Urin. Jetzt Zuckerfrei, Blutdruck 162/105	18 Jahr alt. Diabetes mit Azidose seit 8 Monaten	
Zuckerart per os	Lävulose	Glykose	Glykose	Glykose	Glykose	Lävulose
Blutzucker	g %	g %	g %	g %	g %	g %
Vor	0,341	0,275	0,260	0,106	0,245	0,275
Nach 10 Minuten	—	0,285	0,267	0,130	—	—
» 20 »	0,354	0,296	0,274	0,149	0,269	0,288
» 40 »	**0,395**	**0,296**	**0,304**	**0,168**	**0,365**	**0,318**
Maximale Abweichung in % des Anfangswertes	+ 15	+ 8	+ 16	+ 62	+ 49	+ 17

Die sechs Beobachtungen dieser Tabelle betreffen vier Diabetiker, welche verschiedene klinische Erscheinungen zeigen, deren wichtigere Angaben in dem oberen Teil der Tabelle enthalten sind. In allen diesen Fällen ergab die Zufuhr von Glukose oder Lävulose eine Steigerung der Glykämie von ganz besonderer Art. Die Steigerung tritt allmählicher ein als bei der normalen Kurve und dauert länger an. Der Höchstwert wird anstatt in 20 Minuten erst nach 40 Minuten erreicht. Wir wissen nicht, wie lange dieser Höchstwert anhält, weil es uns nicht möglich war, das Abfallen der Kurve zu beobachten. Diese Steigerung des Blutzuckerwertes ist besonders stark bei den Beobachtungen 29 und 30, bei welchen 62 % bzw. 49 % über den Anfangswert erreicht wurden. Diese Steigerung steht offenbar in keinem Verhältnis zu der kleinen eingeführten Zuckermenge. Der Verlauf der Kurve ist derselbe, den schon M. Rosenberg (27) bei seinen Versuchen nach der Einführung von 100 g Glukose beschrieben hat. Es erscheint uns interressant, daß der Verlauf der Kurven bei beiden Versuchsarten (mit 10 g und 100 g Dextrose) ein

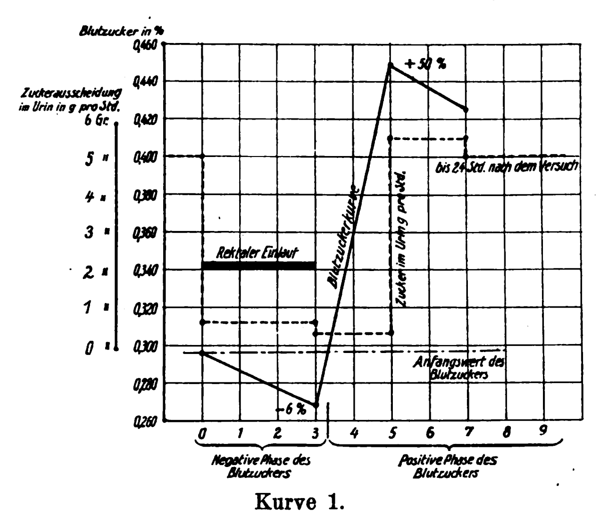
gleichsinniger ist. Andererseits haben wir bereits eine gleichartige Kurve in einem Falle von Gasvergiftung und bei einer Schwangeren gesehen.

Die Höhe der Kurven ist von dem eingeführten Zuckerquantum nicht absolut abhängig, weshalb sie nicht einfach auf eine Überschwemmung durch den zugeführten Zucker zurückzuführen ist.

Der verzögerte Abfall der Kurve kann zu der Annahme führen, daß eine erschwerte Aufnahme des Zuckers seitens der Gewebe die Ursache für die alimentäre Hyperglykämie ist (Schmiedeberg, Arnoldi 28).

Tabelle 7.

Pankreasdiabetes. Rektaler Einlauf von 40 g Dextrose.



Kurve 1.

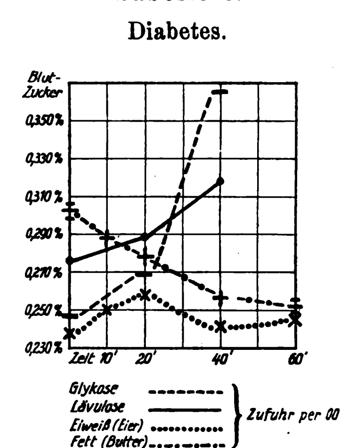
Zur Erklärung dieses besonderen Verhaltens wollen wir hier über den Versuch bei einem sehr interessanten Falle von einem echten Pankreasdiabetes berichten. Eine isotonische Lösung von 40 g Dextrose wurde in die rektale Bahn während 3 Stunden tropfenweise eingeführt. Während dieser Zeit trat eine Hypoglykämie ein, die um 6% unter dem Anfangswert lag. Nach 2 Stunden war eine Hyperglykämie vorhanden, welche den Anfangswert um 50% übertraf und die noch 2 Stunden später bestand. Während der ganzen Dauer des Versuches (7 Stunden) war die im Urin ausgeschiedene Zuckermenge stark vermindert (12 g in 7 Stunden; fast 2 g in der Stunde) gegen 5 g in der früheren Periode. Also 40 g Dextrose waren aus dem Blute verschwunden und fast das ganze Quantum war in die Gewebe übergegangen.

Auffallend ist hier, daß während der Zuckerzufuhr keine Überschwemmung im Blute stattfindet, wie wir es bei einem Diabetiker annehmen müßten. Die Hyperglykämie tritt später ein und ist deshalb nicht direkt auf den zugeführten Zucker, sondern auf eine Reaktion der Gewebe zurückzuführen, die eine anormal große Zuckerabgabe zur Folge hat. Dieser Teil der Kurve (2. Phase) weicht vom normalen Verhalten bedeutend ab. Es besteht somit ein zweites später hinzutretendes Moment, das als pathologisch gesteigerter Reiz auf die Gewerbe einwirkt, wie es durch eine Beeinflussung der neurogenen Stoffwechselzentren denkbar ist.

In Verfolg dieser besonderen Reizbarkeit des Nervensystems bei Diabetikern haben wir auf Anregung von Herrn Professor Umber einige Versuche angestellt, welche wir in Tabelle 8 bringen.

Tabelle 8.

Diabetes.



Kurve 2.

Diese Tabelle zeigt den Kurvenablauf des Blutzuckers nach der Zufuhr von Glukose und Lävulose, welche in Tabelle 6 (Diabetiker) als Nr. 30 und 31 bezeichnet sind, verglichen mit den Glykämiekurven, welche bei ihnen nach der Zufuhr von 12 g Eiweiß und 10 g Butter auftraten. Wir erinnern daran, daß beim normalen Organismus die Eiweißzufuhr keine besondere Veränderung des Blutzuckers zur Folge hat (Jakobsen). Betreffs des Fettes bemerken wir, daß eine Neigung zur Hypoglykämiebildung besteht (Folin und Berglund).

Nach der Zufuhr von 12 g Eiweiß trat schon aach 10 Minuten eine offenbare Zuckersteigerung ein, welche nach 20 Minuten 9%

des Anfangswertes betrug, d. h. eine Steigerung, wie bei der Glukosezufuhr (9 %) und noch höher als bei der Lävulose (6 %) in den ersten 20 Minuten unseres Versuchs. Aber während in diesem Augenblick die Kurve nach der Eiweißzufuhr abfällt, zeigt sie nach der Glukose- und Lävulosezufuhr noch eine weiter fortschreitende Steigerung.

Es ist nicht wahrscheinlich, daß die Steigerung des Zuckerwertes schon 10 Minuten nach der Eiweißgabe die Folge einer schnellen Umwandlung des Eiweißes in Glukose in der Leber sein kann. Es ist vielmehr anzunehmen, daß auf Grund einer erhöhten Erregbarkeit der Leber zentral (neurogener Reiz) eine Zersetzung des schon vorhandenen Glykogens stattfindet. Sei es, daß — wie Rosenberg annimmt — ein auf dem Wege des vegetativen Nervensystems geleiteter Reiz die Ausschüttung des Zuckers veranlaßt oder sei es, daß das bereits zum Abbau neigende Glykogen durch die in die Leber eintretenden Eiweißspaltungsprodukte zum Zerfall gebracht wird.

Betreffs des eingeführten Fettes (10 g) sei bemerkt, daß es — wie unsere Tabellen zeigen — eine verlängerte, intensive Hypoglykämie verursacht, welche 20 % des Anfangswertes erreicht und noch ausgesprochener als beim normalen Organismus ist. Wir befinden uns hier einem Probleme gegenüber, bei dem die inneren Zusammenhänge zwischen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel berührt werden. Die Senkung der Glykämie können wir uns nicht anders als durch eine beschleunigte Glykogenbildung in der Leber erklären. Wenn die Fettzufuhr eine Beschleunigung der Glykogenbildung veranlaßt, dann neigen wir zu der Annahme, daß ebenso wie die Kohlehydrate auch das Fett an dem Glykogenisierungsprozeß beteiligt ist. Der normale Organismus, bei welchem der Glykogenbedarf kein erhöhter ist, zeigt dieselben, jedoch nicht so ausgeprägten Erscheinungen.

Bei dem großen Bedarf an Glykogen tritt bei Diabetikern infolge Vorhandenseins von Fett die Glykogenbildung in so beschleunigtem Maße auf, daß ein vermehrter Zuckerverbrauch stattfinden kann. [Vgl. Gottschalkt, »Fettabbau und Fettumbau bei schwerem Diabetes mellitus« (29) und H. Chr. Geelmuyden, »Über intermediären Stoffwechsel beim Diabetes mellitus« (30)].

Zusammenfassung.

Das eigentliche Ziel unserer Arbeit war, solche Fälle ausfindig zu machen, die nach Einfuhr geringer Zuckermengen per os mit einer Hypoglykämie reagieren. Frühere Versuche gaben uns die Berechtigung, eine solche initiale Hypoglykämie als Indikator für das Auftreten eines nicht adäquaten, körperfremden

Zuckers anzusprechen. Tatsächlich fanden wir bei Fällen von Stauungsleber, Pneumonie und bei Schwangeren, d. h. in Fällen, bei denen auch sonstige Symptome einer Leberschädigung vorlagen, eine negative Blutzuckerkurve, während der normale Organismus die perorale Einfuhr geringer Zuckermengen mit einer Hyperglykämie beantwortet.

Die reaktive Hypoglykämie tritt in vielen Fällen sicherer Lebererkrankung nicht auf. Das war von vornherein nicht anders zu erwarten, da wir uns keineswegs auf den Standpunkt stellen möchten, daß die abwegige Spaltung des Glykogens zu einem unphysiologischen Zucker die Folge jeder funktionellen Leberstörung ist. Gerade die verschiedenartige Reaktion der leberkranken Individuen auf die Zufuhr geringer Zuckermengen zeigt uns, daß wir bei der Beurteilung des pathologisch veränderten Kohlehydratstoffwechsels mit einseitigen und schematischen Deutungen nicht weiter kommen.

Eine reaktive Hyperglykämie, die von der normalen wesentlich abweicht, sehen wir in einer protrahierten Form der Blutzuckerkurve, welche wir — ebenfalls nach Zufuhr kleiner Zuckergaben — bei Diabetikern, bei einem Falle von Gasvergiftung und bei Schwangeren beobachten konnten. Auch in diesen Fällen liegt eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels vor.

Wir möchten diese Kurvenform folgendermaßen erklären: Der erste ansteigende Teil der Kurve setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Die eine hypoglykämische, die durch den körperfremden Zucker hervorgerufen wird, wird von der anderen hyperglykämischen vollständig überdeckt; letztere ist ein Ausdruck des die Leber rasch durchfließenden Zuckers oder einer gesteigerten Erregbarkeit der Glykogen-Zuckerbildung. Der zweite, langsam absteigende Teil spricht — wie aus den Erfahrungen bei rektaler Zufuhr hervorgeht — für ein späteres auf die Gewebe einwirkendes Moment, welches zur Zuckerabgabe an das Blut Veranlassung gibt. Bei Diabetikern führt dieses Moment vielleicht infolge einer erhöhten Erregbarkeit der Gewebe durch den der Leber entstammenden unphysiologischen Zucker zu einer außerordentlich verlängerten Hyperglykämie.

Die flache Kurvenform, die wir bei einem Falle von akuter Leberatrophie fanden, spricht für ein Unvermögen der Leber, auf physiologische Reizwirkungen zu reagieren. Bei gänzlich aufgehobener Fähigkeit der Glykogenbildung tritt bei kleiner Zuckergabe eine in flacher Kurve verlaufende Hyperglykämie ein, die durch direkten Übertritt des Zuckers in das Blut hervorgerufen werden dürfte.

Aus den vorliegenden Versuchen und aus unseren früheren Arbeiten in der Umberschen Klinik seien folgende allgemeine Ergebnisse für den physiologischen und pathologischen Kohlehydratstoffwechsel hervorgehoben:

1. Die Dextrose, welche aus der Intestinalwand in die Leber gelangt, ist noch keine körpereigene Dextrose. Wie die Lävulose, Galaktose usw. wird sie erst in der Leber zu einem körpereigenen Material umgeprägt.

2. Der Glykogenisierungsvorgang besteht nicht ausschließlich in einer Polymerisation und Deponierung der zugeführten Dextrose, sondern stellt einen vielseitigen Assimilationsprozeß dar, dem die Regulation des gesamten inneren Leberstoffwechsels zufällt.

3. Es lassen sich folgende Störungen des Glykogenumsatzes feststellen:

a) Eine Glykogenverarmung, als Ursache (prima Noxa, Umber) oder als Ausdruck einer inneren Schädigung des gesamten Leberstoffwechsels (Dyszooamylia).

b) Eine Dysfunktion des Glykogenabbaues in biochemischer Hinsicht, die zu einer unphysiologischen Blutdextrose führt.

Literatur.

1. Isaac und Adler, Hoppe-Seylers Ztschr. für physiolog. Chemie 1921, Bd. 115. — 2. Umber, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32. — 3. Hammarsten, Physiologische Chemie S. 551 (vgl. die Arbeiten von Underhill und Mitarbeiter, Journ. of biolog. Chem. Bd. 27). — 4. v. Noorden-Salomon, Handb. d. Ernährungslehre Bd. 1, S. 38. — 5. C. Neuberg und H. Ohle, Biochem. Ztschr. 1922, Bd. 127, S. 327 und 1922, Bd. 128, S. 610; zitiert nach Abderhalden, Biolog. Chemie Bd. 1, S. 129. — 6. Varela und Rubino, Medizin. Klin. 1922, Nr. 26 — 7. Hamburger, Klin. Wochenschr. 1922, No. 9. — 8. Derselbe, Ebenda. — 9. Staub, Ztschr. f. klin. Medizin 1921, Bd. 91, Hft. 1 u. 2. — 10. Traugott, Ztschr. f. exper. Medizin Bd. 31, Hft. 3/6. — 11. Folin und Berglund. — 12. Max Rosenberg, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20. — 13 H. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin 1921, S. 63. — 14. Umber, Klin. Wochenschr. 1922, No. 32. — 15. Herxheimer, Ebenda, Nr. 29. — 16. Frank-Isaac. — 17. Umber, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13. — 18. Borchardt, Ebenda, 1922, Nr. 20. — 19. Brulé, Recherches sur les ictères 1922, S. 116. — 20. Widal, Abrami, Jancovesco, La Presse Medicale. Dez. 1920. — 21. Liefmann und Stern, Biochem. Ztschr. 1906, Bd. 1, S. 299. — 22. C. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin, 7. Aufl., S. 25. — 23. Porges und Strisover, Berl. klin. Woch. 1912, Nr. 40. — 24. Frank und Nothman. — 25. Umber, Dtsch. med. Woch. 1920, Nr. 28. — 26. Hasselbach und Gameltoft, Biochem. Ztschr. Bd. 68, S. 206. — 27. M. Rosenberg, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8. — 28. Arnoldi, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Fettsucht, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 94, Hft. 4/6. — 29. A. Gottschalkt, Ztschr. f. d. ges. exper. Mediz. Bd. 35, Hft. 1/3, S. 159. — 30. Geelmuyden, Klin. Woch. 1923, Nr. 36.

XXIII.

Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt und dem Frauenspital in Basel.

Über den Globulin- und Albuminkoeffizienten des Serums, besonders während der Schwangerschaft.

Von

E. A. Hafner,

stud. med. in Zürich.

(Eingegangen am 21. XI. 1923.)

I. Abschnitt.

A. Historischer Teil.

1. Einleitung.

Wenn nach einem bekannten Worte Kants[1]) »Naturwissenschaft die systematische Ordnung unserer Natur(er)kenntnisse bedeutet«, so ist der Fortschritt der Naturwissenschaft nicht nur an ein Aufdecken neuer Tatsachen, sondern in einem noch viel höheren Grade an die Weiterbildung unserer begrifflichen Hilfsmittel geknüpft. Ernst Mach[2]) hat in einer Reihe berühmter Arbeiten die Bedeutung der Begriffsbildung und Begriffsentwicklung für die Wissenschaft, im besonderen für die Physik, dargelegt. Wenn nun auch die Biologie eine noch recht junge Wissenschaft ist, so sehen wir doch schon in ihr eine lebhafte Veränderung der Begriffe, ein immer neues Abgrenzen, ein Neugestalten und ein Neufassen des bereits Bekannten. Dieses führt leicht dazu, daß in einen bereits feststehenden Begriff unvermerkt neue Inhalte hineingelegt werden, wodurch es zu einer Verschiebung der ursprünglichen Definition und zu

1) I. Kant, Metaphysische Anfangsgründe der Naturwissenschaft. Bd. 4, S. 545. Insel-Verlag.

2) E. Mach, Der Satz von der Erhaltung der Arbeit. Die Mechanik in ihrer Entwicklung. Die Prinzipien der Wärmelehre. Verlag Barth und Brockhaus.

Unklarheiten kommen kann. Gerade aber, weil die naturwissenschaftliche Forschung im Gegensatz zur reinen Philosophie in der Lage ist, ihre Begriffe an experimentell gefundenen Tatsachen zu bilden und zu prüfen, ist sie auch leichter imstande, eine Begriffsverwirrung wieder zu entwirren, was im folgenden für den Globulinbegriff versucht werden soll.

2. Der Begriff des Serumglobulins, historisch und kritisch dargestellt.

Es war im Jahre 1877, als Th. Weyl, auf Veranlassung seines Lehrers F. Hoppe-Seyler, in Anlehnung an die Erfahrungen der Pflanzenchemie, nachdem schon Panum, W. Kühne und A. Schmidt die Fällbarkeit einzelner Serumeiweiße festgestellt hatten, den Begriff des Serumglobulins aufstellte. Seine Formulierung[1]) lautete: ». . . im Blutserum ist nur eine Globulinsubstanz vorhanden. Diese wird aus dem mit 15 Volumen Wasser verdünntem Blutserum durch Kohlensäure und einige Tropfen verdünnter Essigsäure gefällt. Ich nenne sie Serumglobulin . . .«.

Seither sind 45 Jahre emsiger Forscherarbeit vorübergegangen und trotzdem wissen wir heute noch nicht, was dieses Serumglobulin ist und was es bedeutet. Betrachtet man diesen Begriff, wie er in seiner ersten Fassung vor uns liegt, so erkennt man leicht, daß er eine Beziehung enthält, die nicht sehr anschaulich ist, an die wir uns aber formal gewöhnt haben, und für die erst ein Verständnis angebahnt ist durch die neueren Erfahrungen über die H-Ionenkonzentration, den isoelektrischen Punkt usw. Der ursprüngliche Globulinbegriff bedeutet eigentlich etwas Anatomisches, eine Struktur, die nun aber nicht morphologisch, sondern durch ihr kolloidchemisches Verhalten (durch Löslichkeit und Fällbarkeit) zu charakterisieren versucht wird.

Es ist klar, daß eine solche Charakterisierung ihre Schwierigkeiten haben mußte, zumal Th. Weyl es unbestimmt gelassen hatte, ob der nach seiner Methode ausgefällte Körper mit denjenigen identisch war, die durch Dialyse oder Salzfällung abgeschieden werden können. Als nun O. Hammarsten[2]) in seinen sorgfältigen Untersuchungen zeigte, daß die von Denis herrührende Bittersalzfällung die vollkommenste ist und ihr Produkt »Globulin« nannte,

1) Th. Weyl, Beiträge zur Kenntnis tierischer und pflanzlicher Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1877, Bd. 1, S. 72.

2) O. Hammarsten, Über das Paraglobulin. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 1878, Bd. 17, S. 413; Bd. 18, S. 39. Jahresberichte über die Fortschritte der Tierchemie 1879, Bd. 8, S. 2.

war die erste Begriffsverschiebung gegeben, da der Nachweis nicht geführt war, daß die Unterschiede in den ausgefällten Mengen nur auf Unvollständigkeit der Methode und nicht auf einer Verschiedenartigkeit der ausgefällten Körper beruhe. Immerhin gewöhnte man sich daran, unter dem Begriff Globulin — ganz im Sinne Hammarstens — alle Körper zusammenzufassen, welche durch Ganzsättigung mit Magnesiumsulfat fällbar sind. Doch legten einzelne Forscher, wie z. B. A. E. Burckhardt[1]) dar, daß das Globulin kein einheitlicher Stoff sei.

Es war dann F. Hofmeister, der durch G. Kauder[2]) zeigen ließ, daß

1. die Fällung von der Art des Salzes abhängig ist,

2. daß durch die Fällung die Eiweißkörper nicht verändert werden und

3. ersetzte er die langwierige Magnesiumsulfatfällung durch die elegantere und zugleich sichere Ammoniumsulfatfällung (Méhu).

Die Arbeit G. Kauders steht im Zusammenhang mit den fundamentalen Versuchen F. Hofmeisters über die Wirkung der einzelnen Salze auf den kolloidalen Lösungszustand. Für die Globulinfrage brachte sie nur scheinbar eine Bestätigung der Hammarstenschen Annahme, daß keine Anhaltspunkte dafür da sind, daß das reine Globulin »ein Gemenge von zwei Globulinsubstanzen darstelle«.

Dieses zeigte K. Spiro mit B. Haake, E. Fuld und E. P. Pick, als es ihm gelang, das Serumglobulin durch Kaliumazetat oder durch Anwendung von Ammoniumsulfat bestimmter Konzentration zu fraktionieren. Er fand eine Fraktion, die bei Halbsättigung durch Kaliumazetat, durch 28—33 %ige Ammoniumsulfatsättigung sowie durch Dialyse gefällt wird (Euglobulin), und eine zweite Fraktion, die nur bei 34—46 %iger Ammoniumsulfatsättigung ausfällt, Pseudoglobulin. Damit war eine seit fast 20 Jahren bestehende Streitfrage experimentell entschieden. Spiro hat also durch die fraktionierte Fällung gezeigt, daß das Serumglobulin im Sinne der Salzfällung nichts Einheitliches ist. Ferner gelang ihm später in Gemeinschaft mit O. Porges[3]) die Trennung in drei Fraktionen, bei denen sich allerdings das Verhältnis C:N als konstant ergab.

---

1) A. E. Burckhardt, Beiträge zur Chemie und Physiologie des Blutserums. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16, S. 322.

2) G. Kauder, Zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums. Ebenda 1886, Bd. 20, S. 411. Daselbst Literatur.

3) O. Porges und K. Spiro, Die Globuline des Blutserums. Hofmeisters Beiträge 1902, Bd. 3, S. 277.

Man kann hier mit Recht die Frage aufwerfen, was diese fraktionierte Salzfällung denn überhaupt für einen Sinn hat. Chemisch bisher jedenfalls keinen durchsichtigen. Immerhin unterscheiden sich Albumin- und Globulinphase, wie bekannt, auch durch ihren Schwefelgehalt und vor allem, wie K. Spiro [1]) gezeigt hat, durch ihren Glykokollgehalt.

Nun haben aber ferner E. Fuld [2]), K. Spiro [2, 3]), E. P. Pick [3, 4]) und andere in ihren Arbeiten gezeigt, daß die fraktionierte Salzfällung gleichzeitig zu einer Trennung physiologisch verschieden wirksamer Körper führt. (Trennung von labenden und labhemmenden Phasen, relative Isolierung von Antitoxinen, Lysinen, Agglutininen usw.) Man sieht: Die fraktionierte Salzfällung der Globuline bedeutete insofern einen Fortschritt, als es dadurch gelang, dem morphologisch sicherlich noch nicht zureichend charakterisierten Substrat Serumglobulin gewisse physiologische Funktionen zuzuordnen; man kann sagen, Globulin, bzw. dessen Fraktionen, Euglobulin und Pseudoglobulin, konnten von nun an in gewissem Sinne als physiologisch-chemische Einheiten aufgefaßt werden. Speziell haben K. Spiro, E. Fuld und E. P. Pick deren Bedeutung für Fermente und Antikörper dargetan. Daß hierbei die Globuline lediglich die Rolle des Adsorbens spielen, kann man wohl annehmen, aber noch nicht mit aller Bestimmtheit sagen, da wir, wie mir scheint, über das Substanzielle der Fermente zu wenig und über das der Antikörper nichts wissen. Sicher ist nur, daß der Dispersitätsgrad der Globuline dabei eine Rolle spielt. Es ist aber seither noch eine Menge von Beobachtungen gemacht worden (Verhalten der Globuline im Hunger, ihre Bedeutung für den Wasserhaushalt, als Transportmittel für Nährstoffe usw.), die alle für die oben angedeutete Auffassung sprechen.

Schließlich ist durch die in den letzten 20 Jahren von H. Freundlich, W. B. Hardy, Wo. Ostwald, W. Pauli, H. Schulze, M. v. Smoluchowski und R. Zsigmondy ausgebildete physikalisch-chemische Fällungstheorie die Auffassung der Globuline als morpho-physiologische Reaktionseinheiten noch weiter ge-

1) Vgl. K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1899, Bd. 28, S. 185.

2) E. Fuld und K. Spiro, Über labende und labhemmende Wirkung des Blutes. Ebenda 1900, Bd. 31, S. 132.

3) E. P. Pick und K. Spiro, Über gerinnungshemmende Agentien im Organismus höherer Wirbeltiere. Ebenda S. 235.

4) E. P. Pick, Zur Kenntnis der Immunkörper. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Path. 1901, Bd. 1, S. 351.

stützt worden. Der bis dahin nicht verständliche Zusammenhang zwischen physiologischem Verhalten und Fällbarkeit ist durchschaubar geworden; beides, physiologisches Geschehen und Fällungsvorgang, erkennen wir heute als Oberflächenreaktionen. Darin liegt Sinn und Bedeutung der fraktionierten Fällung, darin liegen wohl auch die Gründe, daß das durch die Salzfällung erhaltene Globulin auch als eine morpho-physiologische Reaktionseinheit imponiert.

3. Über einen neuen Globulinbegriff.

Unter Anwendung einer ganz andersartigen rein physikalischen Versuchsmethodik ist, ganz im Sinne der modernen Bestrebungen, mehrere physikalische Konstanten zueinander in Beziehung zu setzen (E. Mach), seit 1913 eine Reihe von Arbeiten erschienen, die, wie es scheint, zu einer wesentlichen Änderung in der Auffassung der Serumglobuline führen könnte. Nachdem O. Naegeli den sehr glücklichen Gedanken geäußert hatte, daß sich aus dem Brechungsexponenten und der Viskosität des Serums Aufschlüsse über dessen Eiweißkörper ergeben müßten, war es besonders F. Rohrer[1]), der diesen Gedanken durch systematische Herbeischaffung eines großen Versuchsmaterials weiter verfolgt hat.

Nach Naegeli-Rohrer ist nämlich der Differentialquotient $dn/d\eta$ (η = Viskosität, n = Brechungsexponent) für eine reine Albuminlösung eine charakteristische und von deren absoluten Konzentration unabhängige Größe. Dasselbe soll auch für »reine Globulinlösungen« gelten. Macht man nun die Voraussetzung, daß in einem komplexen dispersen System, wie z. B. dem Blutserum sich Albumin- und Globulinphase sowie die Nichteiweißkörper (Elektrolyte) nicht beeinflussen, daß ferner die Konzentrationsschwankungen der Elektrolyte und der übrigen Nichteiweißkörper zu vernachlässigen sind, so folgt daraus, daß der Quotient n/η dieses komplexen Systems direkt die relativen Konzentrationen von Albumin und Globulin ergeben muß. F. Rohrer hat es unternommen, durch Mischungs- und Verdünnungsversuche an Albumin- und »reinen Globulinlösungen«, sowie an Seren zu zeigen, daß diese Voraussetzungen praktisch zutreffen.

Die Kombination dieser zwei Widerstandsgrößen n und η ist sehr interessant, und hat sicherlich recht viel für sich. Ganz ähnlich

---

1) F. Rohrer, Bestimmung des Mischungsverhältnisses von Albumin und Globulin im Blutserum. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 221. — Derselbe, Refraktometrische und viskosimetrische Untersuchungen am Blutserum. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 555 und Nr. 32.

versucht z. B. neuerdings J. Loeb[1]), nachdem schon Wo. Pauli[2]) vor zehn Jahren auf Zusammenhänge zwischen η und osmotischem Druck aufmerksam gemacht hatte, Quellung, Viskosität und osmotischen Druck von Proteinlösungen zueinander in Beziehung zu setzen.

So gut man sich vielleicht einen Zusammenhang zwischen n und η bei Kristalloiden vorstellen kann, so schwer verständlich ist doch die zweite Relation: $dn/d\eta$ eines Serums soll dessen relative Konzentrationen an Albumin und Globulin ergeben. Die Voraussetzungen, die zu dieser Beziehung führen, sind oben klar skizziert, sie widersprechen mannigfachen kolloidchemischen Erfahrungen, und wie sich aus den Rohrerschen Arbeiten selbst ergibt, gelten diese Voraussetzungen auch nur angenähert in einem relativ engen Konzentrationsgebiet.

Seit etwa 1916 findet die Bestimmung von $dn/d\eta$ als Albumin-Globulinbestimmungsmethode in den Kliniken weitgehende Anwendung; damit ist das Globulin, unbekümmert um den konventionellen Begriff, neu definiert worden, indem gilt: rel. Serumglobulinkonzentration $= k\frac{n}{\eta}$ (wobei k ein Zahlenfaktor ist). Die dadurch neu aufgeworfenen Fragen sind Gegenstand der heutigen und zukünftigen Forschung.

B. Experimenteller Teil.

1. Problemstellung.

1. Durch verschiedene Arbeiten ist gezeigt worden, daß der Organismus auf gewisse Einflüsse mit einer meist eindeutigen Veränderung der Globulinkonzentration im Blutserum reagiert, so z. B. im Hunger[3]), bei Infektionen[4]) und auf klimatische Ein-

1) J. Loeb, The interpretation of the influence of acid on the osmotic pressure of protein solutions. Journ. of Amer. Chem. Soc. Bd. 44, No. 9, Sept. 1922. — Derselbe, The explanation of the colloidal behavior of protein Science. Ebenda Bd. 56, S. 731, Dez. 1922.

2) Wo. Pauli, Viskosität und Elektrochemie der Eiweißlösungen. Kolloidzeitschrift 1913, Bd. 12, S. 222 (Faraday-Heft). — Vgl. auch die vortrefflichen Arbeiten dieses Forschers in Hofmeisters Beiträgen und in der Biochemischen Zeitschrift.

3) A. E. Burckhardt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16, S. 322. — Thos. St. Githens, Einfluß von Nahrungs- und Blutentziehung auf die Zusammensetzung des Blutplasmas. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Path. 1903, Bd. 5, S. 514. — Robertson, Journ. of biol. Chemistry 13.

4) L. Langstein und M. Mayer, Über das Verhalten der Eiweißkörper des Blutplasmas bei experimentellen Infektionen. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Path. 1903, Bd. 5, S. 69.

flüsse[1]). Beobachtungen von R. Fahräus[2]) über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen ließen eine Vermehrung der Serumglobuline in der Schwangerschaft vermuten. Im Zusammenhang mit anderen Arbeiten unserer Institute, die das Problem der Gravidität mit physiologisch-chemischen Methoden untersuchen[3]), habe ich, da meines Wissens keine systematisch-methodischen Arbeiten für die Bluteiweißkörper vorliegen, diese Frage während des Wintersemesters 1922/23 studiert.

2. Die Frage, wie sich der konventionelle Begriff des Serumglobulins zu der neuen klinischen Auffassung verhalte, mußte dabei erörtert werden. Ein experimenteller Vergleich, der die Identität beider Globulindefinitionen zeigte, liegt meines Wissens nur bezüglich des normalen Serums vor (Rohrer: zwei direkte Versuche und 19 Vergleiche mit Literaturwerten). Dabei stellte sich heraus, daß die Naegeli-Rohrersche Relation befriedigende Übereinstimmungen mit den bisherigen Fällungsmethoden[4]) liefert. Diese Übereinstimmung wird seither in vielen Arbeiten[5]) ohne weiteres vorausgesetzt. Überlegungen mehr theoretischer Natur ließen es angezeigt erscheinen, die Albumin-Globulinbestimmung durch n/η einer erneuten Prüfung zu unterziehen, bzw. zu untersuchen, ob auch unter den abweichenden Bedingungen der Schwangerschaft die von Naegeli-Rohrer für Normalblut gefundene Identität Gültigkeit habe.

2. Zur Methodik.

Eine neue Methode ist bei diesen Untersuchungen nicht angewandt worden. Ich begnüge mich deshalb damit, bezüglich der Beschreibung und der theoretischen Grundlagen der Apparate, ihrer Handhabung, deren besonderer Vor- und Nachteile, sowie über spezielle Vorsichtsmaßregeln und Fehlerquellen, auf die Originalarbeiten der Autoren zu verweisen.

1) H. C. Frenkel-Tissot, Die biochemischen und biophysikalischen Beziehungen zwischen Erythrocyten und dem Eiweißsystem des Blutes Gesunder im Hochgebirge. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, 3. Jahrgang, Heft 24, S. 613 und Heft 25, S. 635.

2) R. Fahräus, Über die Ursachen der verminderten Suspensionsstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft. Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 89, S. 355.

3) Vgl. die im Druck befindliche Dissertation von St. Wieser über Schwangerschaft und Ionenhaushalt. Basel 1923.

4) Halbsättigung mit Ammoniumsulfat oder besser und einfacher nach Spiro Halbsättigung mit Natriumsulfat bei 33°; eine Methode, die neuerdings Howe für die Mikrobestimmung adaptiert hat. Journ. of biol. Chem. 1921, Bd. 49, S. 93, 109, 115.

5) Z. B. auch H. C. Frenkel, a. a. O.

Die Viskosität des Serums, bezogen auf Wasser, wurde mit dem Viskometer von W. R. Heß[1]) (Laboratoriumsmodell) bestimmt, wobei die Saugkraft, mit der man arbeitet, in das Poiseuillesche Druckgebiet fällt[2]). Ablesungen bei der angegebenen Temperatur. Fehler geringer als 1 %.

Der Brechungsexponent wurde mit dem Grenzwinkel der totalen Reflexion gemessen[3]) (Eintauchrefraktometer nach Pulfrich mit Hilfsprisma). Die Ablesungen erfolgen nach Temperaturausgleich bei 17,5°. Fehler 3—5 bzw. 0,3 % Eiweiß.

Zur Bestimmung des Globulins und Albumins haben wir zwei Methoden verwendet, eine chemische und eine physikalische. Beide bauen sich streng auf den konventionellen Fällungsbegriff auf. Chemisch bestimmten wir: nach einer Mikro-Kjeldahlmethode[4]) 1. den Gesamtstickstoff, 2. Albumin- + Reststickstoff und 3. den Reststickstoff allein. Die Globuline wurden durch Halbsättigung mit Natriumsulfat bei 33° gefällt; die Enteiweißung des Serums zur Bestimmung des Reststickstoffs geschah durch Natriumwolframat und Schwefelsäure. Das durch Mikrokjeldahl erhaltene Ammoniak wurde titrimetrisch bestimmt. Ein Vergleich mit der refraktometrischen Bestimmung des Gesamteiweißes nach E. Reiß ergab z. B.:

Chemisch in %	Refraktometrisch (Reiß) in %	Δ in %
7,31	8,00	0,69
5,20	5,59	0,39
6,54	7,09	0,55
7,26	7,63	0,37

Berücksichtigt man, daß, wie Reiß selbst angibt[5]), die Werte, die sich nach seiner Tabelle berechnen, etwa 0,30 % zu hoch sind, so kann man sagen, daß diese Mikrobestimmung ausreichende Werte liefert.

Eine einfache und durchsichtige physikalische Methode zur Bestimmung des Albumins haben wir in der Methode von F. B. Robertson[6]) gefunden. Es sei mir gestattet, hierüber kurz zu referieren: Die Globuline werden durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat ausgefällt, das Filtrat wegen des

1) W. R. Heß, Kolloidzeitschrift 1920, Bd. 27, S. 154 (Literatur).

2) E. Rothlin, Über die Methodik der Viskositätsbestimmung bei organischen Kolloiden. Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 98, S. 34. — Derselbe, Kritische Studien über die physikalischen Strömungsbedingungen bei der Bestimmung der Viskosität des Blutes und dessen Komponenten. Zeitschr. f. klin. Med. 1920, Bd. 89, S. 233.

3) E. Reiß, Die refraktometrische Blutuntersuchung usw. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913, Bd. 10, S. 531.

4) J. Bang, Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile (Verlag Bergmann, Wiesbaden). — Eine nephelometrische Methode hat jüngst S. Rusznyák, Biochemische Zeitschr. Bd. 133, S. 370 angegeben.

5) E. Reiß, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913, Bd. 10, S. 558.

6) F. B. Robertson, On the refractive indices of solutions of certain proteins ... a new optical method of determining the concentrations of the various proteins in blood sera. Journ. of biol. Chem. 1912, Bd. 11, S. 179.

hohen Refraktionswertes des Ammoniumsulfates verdünnt, und dann der Brechungsexponent bestimmt. Unter Berücksichtigung der Brechungsanteile des Fällungsmittels, der Nichteiweißkörper des Serums und der Verdünnung ergibt sich, wenn man die Brechkraft von 1 g Albumin in 100 ccm Wasser (= 1 %) kennt, die Anzahl der Albuminprozente.

Somit ergibt sich für die Rechnung, wenn das Filtrat v fach verdünnt wurde:

x = Refraktion von 1/v Albumin + 1/v Nichteiweiß + 1/v halbgesättigtes $(NH_4)_2SO_4$;
n_1 = Refraktion von 1/v halbgesättigtes Ammoniumsulfat.
$x - n_1$ = Refraktion von 1/v Albumin + 1/v Nichteiweiß; oder die Refraktion der ursprünglichen Konzentration von Nichteiweiß + Albumin ist demnach $v(x - n_1)$.

Ist nun n_2 = Brechungsanteil der Nichteiweißkörper im Serum, so ist:

$$v(x - n_1) - n_2 = \text{Brechungsanteil des Albumins;}$$

und wenn schließlich

$$n_3 = \text{Brechungsanteil von 1 g Albumin in 100 ccm Wasser } (= 1\,\%),$$

so gilt:

$$\frac{v(x - n_1) - n_2}{n_3} = \%\ \text{Albumin.}$$

Man sieht, daß die Rechnung verschiedene Voraussetzungen nötig macht, die aber, wie sich mannigfach gezeigt hat, praktisch zutreffen.

Für eine bei Zimmertemperatur gesättigte Ammoniumsulfatlösung, mit der die Fällungen ausgeführt wurden, erhielten wir, 4 fach verdünnt, bei 17,5° einen Brechungsexponenten von 1,35348.

Das Filtrat wurde 2 fach verdünnt.

Die Brechungsanteile der einzelnen Serumkomponenten stimmen nach den einzelnen Autoren nicht genau überein:

Brechungsanteile nach von	Robertson	Reiß	Rohrer[1])
Nichteiweiß	0,00157	0,00277	0,00259
1 % Gesamteiweiß . .	0,00195	0,00172	0,00178
1 % Albumin	0,00177	0,00192	0.00177
1 % Globulin.	0,00229	0,00227	0,00179

Die Differenzen sind nicht unerheblich, doch werden sie bedeutungslos, wenn man sich auf eine Methode beschränkt und deren Ergebnisse unter sich vergleicht.

Unter Berücksichtigung der angegebenen Daten und unter Verwendung der Robertsonschen Werte ergibt sich:

$$\frac{2x - 2{,}70539}{0{,}00177} = \%\ \text{Albumin,}$$

1) F. Rohrer, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 555.

wobei x die oben angegebene Bedeutung zukommt. Für ein mittleres x von 1,35569 beträgt die Abweichung des Robertsonschen Wertes von demjenigen nach Reiß berechneten Wert für Albumin, unter Berücksichtigung, daß der Reißwert etwa 0,3 % zu hoch ist, nur 0,06 %.

Ein Vergleich zwischen Robertson und Reiß bezüglich des Gesamteiweißes ergab:

Skalenteile	Robertson[1] %	Reiß[2] %	Δ %
57,7	7,48	7,78	0,30
59,0	7,72	8,06	0,34
55,5	7,06	7,31	0,25
58,3	7,59	7,91	0,32

Wenn es zutrifft, daß die Reißwerte etwa 0,30 % Eiweiß zu hoch sind, dann liefert die Robertsonsche Berechnung bezüglich Gesamteiweiß ausgezeichnete Werte. Aus den mitgeteilten Zahlen ergibt sich ferner, daß die Übereinstimmung zwischen der Robertsonschen Methode und der chemischen Bestimmung befriedigend ist.

Endlich aber sind auch die Abweichungen zwischen Reiß einerseits und Robertson und der chemischen Methode andererseits nicht erheblich, so daß Resultate, die durch die eine Methode erreicht wurden, durch die andere kontrolliert werden können.

Anmerken möchte ich noch, daß wir uns bei den Messungen gegenseitig kontrollierten und gute Übereinstimmungen fanden. Sämtlich mitgeteilte Zahlen beruhen auf mindestens drei übereinstimmenden Messungen.

3. Versuchsprotokolle.

Vor und nach der Geburt wurde von ein und derselben Person das Serum zur Untersuchung genommen. Es bedeuten im folgenden:

Sk = Skalenteile im Refraktometer für das Gesamtserum;

n = absoluter Brechungsexponent des Serums (ergibt sich aus der Tabelle von E. Reiß);

sk = Skalenteile im Refraktometer für das globulinfreie, ammoniumsulfathaltige Serum (vgl. den Abschnitt zur Methodik);

x = der zugehörige absolute Brechungsexponent (näheres siehe im Abschnitt zur Methodik);

A % = Albuminkonzentration in %;

E % = Gesamt-Serumeiweißkonzentration in %;

η = Viskosität des Serums, bezogen auf Wasser;

t = Temperatur, bei der η gemessen wurde.

---

1) Berechnet: $\frac{n - n_1}{0{,}00195}$, wobei $n_1 = n$ Wasser + n Nichteiweiß = 1,33320 + 0,00157 = 1,33477 und n = Brechungsexponent des Serums.

2) Aus der Tabelle von Reiß abgelesen.

Mit der physikalischen Methode wurden folgende Werte erhalten:

Serum		Sk	n	sk	x	Bemerkungen
I	ante partum	57,7	1,34936	77,6	1,35664	—
	post »	55,3	1,34889	78,0	1,35678	
II	ante »	55,0	1,34836	74,7	1,35558	—
	post »	48,5	1,34593	74,4	1,35547	
III	ante »	59,4	1,34999	75,6	1,35591	Ödeme
	post »	58,3	1,34958	75,1	1,35573	
IV	ante »	59,0	1,34984	75,0	1,35569	Nephritis
	post »	50,0	1,34650	73,8	1,35526	

Aus den erhaltenen Daten wurden folgende Werte berechnet (über die Berechnungsart ist das Nötige im Abschnitt zur Methodik vermerkt):

Serum		E %	A %	Relativer Globulingehalt	Bemerkungen
I	ante partum	7,48	4,46	40,4 >	—
	post »	7,24	4,62	36,3	
II	ante »	6,97	3,26	53,2 >	—
	post »	5,72	3,14	46,2	
III	ante »	7,81	3,63	53,5 <	Ödeme
	post »	7,59	3,43	54,9	
IV	ante »	7,73	3,38	56,2 >	Nephritis
	post »	6,02	3,46	42,4	

Die chemische Methode ergab:

Serum		E %	A %	Relativer Globulingehalt	Bemerkungen
V	ante partum	7,31	4,26	41,7 >	—
	post »	6,54	4,02	38,5	
VI	ante »	7,15	4,38	38,7 >	—
	post »	5,98	3,74	37,5	

Von den gleichen Seren wurde ferner die Viskosität gemessen. Hieraus ergibt sich in Verbindung mit Sk aus der von Rohrer[1]) gegebenen Tabelle der relative Globulingehalt. Wir erhielten:

1) F. Rohrer, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 234, Taf. IV.

Serum		η	t^o	Sk	Relativer Globulingehalt[1]	Bemerkungen
I	ante partum	1,75	17	57,7	44	—
	post »	1,72		55,3	50	
II	ante »	1,66	16	55,0	40	—
	post »	1,57		48,5	57	
III	ante »	1,80	16	59,4	55	Ödeme
	post »	1,77		58,3	44	
IV	ante »	2,02	17	59,0	60	Nephritis
	post »	1,57		50,0	47	
V	ante »	1,78	17	58,7	43	—
	post »	1,65		54,5	40	
VI	ante »	1,70	16	58,4	32	—
	post »	1,58		52,3	35	

4. Versuchsergebnisse.

Aus den mitgeteilten Versuchsprotokollen ergibt sich: Die chemische Methode und die Methode von Robertson liefern übereinstimmende Resultate. Wir finden mit diesen Methoden im besondern:

1. Eine relative Globulinvermehrung während der Schwangerschaft, die nach der Geburt wieder absinkt[2].

2. Während der Schwangerschaft zeigte sich eine Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration im Blutserum[3].

3. Parallel mit der Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration geht die Erhöhung der Serumviskosität[4].

Die n/η-Bestimmungsmethode widerspricht bei der Anwendung auf Schwangerschaftssera in ihren Resultaten den Ergebnissen, die die chemische und die physikalische Methode liefern. Von einer weiteren Diskussion ihrer Resultate sehe ich deshalb ab. Die vorliegenden Versuche zeigen, daß n/η nicht das Albumin-Globulinverhältnis für Schwangerschaftsseren im Sinne der alten Definition widergibt, d. h. die beiden Definitionen stimmen nicht überein.

Es sei mir hier noch eine kurze Bemerkung bezüglich der Deutung der Viskositätserhöhung und der Globulinvermehrung während

1) Siehe Note 1 auf S. 345.

2) Als normal gilt nach Lewinsky: 41,4. Pflügers Archiv Bd. 100.

3) Als normales Mittel betrachtet man 6,95 %.

4) Normal etwa 1,65.

der Schwangerschaft gestattet. Bei ähnlichen Fällen sagte man: die Globuline beeinflussen die Serumviskosität stärker als die Albumine; eine relative Globulinvermehrung muß also mit einer Viskositätserhöhung verbunden sein. Ist die Annahme, daß die weniger hydratisierten Globuline einen größeren Einfluß auf die Serumviskosität haben sollen als die stark hydratisierten Albumine, schon von vornherein nicht sehr wahrscheinlich, so zeigt auch eine nähere Betrachtung der vorliegenden Resultate, daß diese Annahme wenigstens für das Schwangerenblut nicht zutrifft.

Berechnet man die Viskosität pro Einheit Serumeiweißkonzentration, $\eta/\varepsilon = P$ und bezeichnet man diese Viskosität als »reduzierte Viskosität«, so ergibt sich ein schönes Beispiel für die Ökonomie im organischen Geschehen:

Serum	I	II	III	IV	V	VI
ante partum	0,23	0,24	0,23	0,26	0,24	0,24
post »	0,24	0,27	0,23	0,26	0,25	0,26

Das bedeutet in Worten: Die reduzierte Viskosität P bleibt trotz der Vermehrung des zirkulierenden Eiweißes während der Schwangerschaft konstant. Es macht sogar den Eindruck, als ob der Organismus noch Mittel zur Verfügung stelle, die die reduzierte Viskosität während der Schwangerschaft vermindern, da sich trotz der relativen Globulinvermehrung keine Erhöhung, in der Mehrzahl der Fälle sogar ein geringes Absinken der reduzierten Viskosität während der Schwangerschaft zeigt. So führt die Bestimmung des Naegeli-Rohrerschen Quotienten n/η (wobei n = Brechungsexponent, η = Viskosität) zur Aufdeckung einer wichtigen biologischen Gesetzmäßigkeit für die Schwangerschaft. Andererseits ist dies wohl auch ein Grund, weshalb die Albumin-Globulinbestimmungsmethode durch n/η bei der Schwangerschaft versagt.

Herr Dr. Paul Spiro hatte die Freundlichkeit, mich auf eine neuere klinische Auffassung dieses Problems aufmerksam zu machen. Wie aus Formel (IV) auf S. 353 zu ersehen ist, ist die »reduzierte Viskosität« $P = \eta/\varepsilon$ mit dem Eiweißgehalt veränderlich, und zwar derart, daß P größer wird mit steigender Konzentration von ε, weil η noch stärker steigt: Um in klinischen Fällen die Beurteilung dieses Quotienten zu erleichtern, hat Paul Spiro den Begriff der »spezi-

fischen Viskosität« eingeführt[1]). Die spezifische Viskosität σ' eines Serums ist definiert[2]) durch die Gleichung:

$$\sigma' = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{\eta/\varepsilon}{\eta_0/\varepsilon} = \frac{P}{P_0}.$$

Es bedeuten dabei:

η = Viskosität des untersuchten Serums;
η_0 = Viskosität des »Normalserums« von gleicher Eiweißkonzentration;
P = reduzierte Viskosität des untersuchten Serums;
P_0 = reduzierte Viskosität des Normalserums von gleicher Eiweißkonzentration;
ε = Eiweißkonzentration.

Der Wert für η_0 kann aus einer von O. Nägeli[3]) gegebenen Tabelle bestimmt werden.

Die normale Schwankungsbreite von σ' ist nach Paul Spiro 0,95 ÷ 1,05; höhere Werte gelten als pathologisch, niedrigere sind bis heute nicht beobachtet worden[4]).

Aus den vorliegenden Fällen ergibt sich für die spezifische Viskosität σ' während der Schwangerschaft:

Serum	I	II	VI	V
ante partum	1,049	1,033	1,044	1,081
post »	1,049	1,059	1,048	1,055

In Worten: Der gesunde Organismus sucht im ganzen auch während der Schwangerschaft seine spezifische Serumviskosität festzuhalten. Von einer »abnormen« Erhöhung dürfte kaum gesprochen werden. Serum II und VI zeigen während der Schwangerschaft sogar niedrigere Werte als post partum, wodurch die auf S. 347 ausgesprochene Vermutung bestätigt wird.

Dieses Bild wird natürlich durch krankhafte Prozesse, die die Schwangerschaft begleiten, mehr oder weniger verwischt:

---

1) Paul Spiro, Über den Quellungszustand der Blutserumeiweißkörper. Klin. Wochenschr. II, 1923, Nr. 37/38, S. 1744; dieses Archiv 1923, Bd. 100, S. 38.

2) Klin. Wochenschr. II, 1923, S. 1745.

3) O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 3. Aufl., 1919, S. 64.

4) Bezüglich der allgemein-physiologischen Bedeutung von σ' vgl. Paul Spiro, a. a. O.

Serum	III	IV
ante partum	1,058	1,193
post »	1,054	1,038
Bemerkungen	Ödeme	Nephritis

Der schnelle Rückgang des abnorm hohen Wertes der spezifischen Viskosität in dem Nephritisfalle unmittelbar nach der Entbindung verdient auch vom allgemein-pathologischen, klinischen Standpunkt aus besonderes Interesse.

Die Vereinfachung, die der Begriff der spezifischen Viskosität bringt, sowie seine Zweckmäßigkeit für die klinische und allgemein-physiologische Deutung, ist ohne weiteres und besonders an Fall IV einleuchtend. Andererseits ist zu beachten, daß der Begriff der spezifischen Viskosität ursprünglich klinisch und unter dem Eindruck des Gegensatzes »Normal-anormal« entstanden ist. Seine Anwendbarkeit ist deshalb, wie übrigens auch aus der Definition hervorgeht, streng auf das organisierte Geschehen zu beschränken.

Schließlich legen die vorliegenden Versuche die Vermutung nahe, daß die Stundengeschwindigkeit der Globulinänderung neben dem Gesundheitszustand und dem Beobachtungszeitpunkt noch im besondern vom Alter und der Anzahl der Geburten abhängig ist.

Serum[1]	$\left(\frac{\Delta G}{t^h}\right) 100$	Alter	Para	Bemerkungen
III	0,1	22	I	Ödeme
II	∧ 9,4	∧ 26	I	—
IV	∧ 11,9	∧ 28	II	—
I	∨ 2,3	∧ 39	I	—

Alles andere gleich gesetzt, scheint es, als ob die Stundengeschwindigkeit der Globulinänderung ein Maß für die Anpassungsfähigkeit des weiblichen Organismus an die Schwangerschaft darstellt. Die Reaktionsbereitschaft des lebendigen Systems ist auch in diesem speziellen Falle abhängig von seiner Vorgeschichte.

Über die biologische Bedeutung der Konzentrationsänderungen der Serumeiweiße während der Schwangerschaft kann man noch nichts Bestimmtes sagen. Bilden diese Konzentrationsänderungen

1) Der Beobachtungszeitpunkt ist für diese vier Seren überall derselbe, indem die erste Blutentnahme während den Wehen und die zweite einige Stunden nach der Geburt erfolgte.

doch nur ein integrierendes Glied im gesamten Stoffwechselmechanismus der Schwangerschaft, und die Antwort kann uns doch schließlich nur das Ganze geben! Vom Ganzen aber wissen wir noch lange nicht alles, was wir gerne wissen möchten.

C. Theoretischer Teil.

1. Viskosität und Konzentration.

Die nachfolgenden Eröterungen versuchen die vorliegenden Verhältnisse auf andere Art darzulegen; das mathematische Gewand gestattet eine übersichtliche Formulierung, ohne besonderen Wert für sich in Anspruch nehmen zu wollen.

Wenn η die Viskosität des Dispersionsmittels bedeutet, so ist die Viskosität eines Suspensoids η' nach den Ableitungen von A. Einstein[1]) durch folgende Relation gegeben:

$$\eta' = \eta(1 + 2{,}5\,\varphi).$$

Wenn ferner

n = Anzahl der dispersen Teilchen pro Volumeneinheit des dispersen Systems,

r = Radius eines dispersen Teilchens,

so ist für ein isodisperses System und bei Einhaltung der übrigen Voraussetzungen der Ableitung

$$\varphi = \mathrm{n}\tfrac{4}{3}\pi \mathrm{r}^3.$$

Wenn die optischen Bedingungen günstig sind, so bereitet es keine besonderen Schwierigkeiten, bei Anwendung einiger Vorsichtsmaßregeln[2]) n ziemlich genau und annäherungsweise auch r ultramikroskopisch zu bestimmen. Die Anwendung der Einsteinschen Formel auf Blutsera scheitert nun aber u. a. nicht nur daran, daß die optischen Bedingungen wenig günstig sind, sondern auch, daß es bis heute nicht gelungen ist, r, d. h. den wirksamen Radius der hydratisierten Partikelchen zu bestimmen.

Es wäre deshalb sehr bequem, eine vorläufige Formel zu besitzen, die die Abhängigkeit der Viskosität von der Konzentration, und zwar von der Gewichtskonzentration, da diese besonders einfach zu bestimmen ist, näherungsweise beschreibt. Eine solche Näherungsformel läßt sich nun ohne weiteres konstruieren.

---

1) A. Einstein, Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen. Annalen der Physik 1906, Bd. 19, S. 289 und Berichtigung 1911, Bd. 34, S. 591.

2) R. Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Kolloide, 1905. — G. Wiegner, Über Emulsionskolloide. Kolloidchem. Beihefte 1911, Bd. 2, Heft 6/7, S. 213.

Da für ein und denselben Stoff

$$\text{Gewicht} \simeq \text{Volumen},$$

darf man auch annehmen, daß die Viskosität durch die Gewichtskonzentrationen ähnlich beeinflußt wird, wie durch die Volumkonzentrationen. Es ist deshalb in gewissem Sinne berechtigt, wenn man sich formal an die Einsteinsche Formel hält, ohne daß man aber an deren Voraussetzungen, wie z. B. Größe und Form der Partikelchen, gebunden wäre. Ferner betrachte man als Dispersionsmittel nicht das Wasser, sondern die Lösung der Nichteiweißkörper und Elektrolyte. Der Korrektionsfaktor, der unter diesen Voraussetzungen entsteht, ist nun aber, da es sich um die prozentualen Gewichtskonzentrationen handelt, etwa 100 mal zu klein.

Für die Viskosität des Dispersionsmittels η_D ergibt sich zunächst

$$\eta_D = \eta_0 (1 + 2{,}5\, c_r),$$

wobei

η_0 = Viskosität des Wassers,
c_r = Gewichtskonzentration der Nichteiweißkörper und Elektrolyte.

Dies ist praktisch noch erlaubt, da für Serum Werte für c_r in Frage kommen, die um 1 % herum schwanken.

Aus Messungen von Wo. Ostwald[1]) ergibt sich z. B., da das spezifische Gewicht einer 1 %igen Natriumchloridlösung = 1,00725 ist, und bei Vernachlässigung der Temperaturkorrektion für eine 1 %ige NaCl-Lösung eine Viskosität von

$$\frac{56{,}58}{56{,}2} \cdot 1{,}00725 = 1{,}014;$$

nach der obigen Formel = 1,025.

Die Abweichung des Gefundenen vom berechneten Werte beträgt also 0,011 oder rund 1 % des berechneten Wertes.

Schließlich ist die Viskosität des Serums η_s, wenn c_0 die Gewichtskonzentration der Eiweißkörper bedeutet:

$$\eta_s = \eta_D (1 + 2{,}5\, c_0),$$

oder nach den gemachten Voraussetzungen

$$\eta_s = \eta_0 [1 + 2{,}5 (c_0 + c_r) + 625\, c_r \times c_0].$$

Befremdlich erscheint zunächst an dieser Formel, daß die Serumviskosität durch die Nichteiweißkörper (Kristalloide) genau in der gleichen Weise wie durch die Eiweißkörper (Kolloide) beeinflußt

1) Wo. Ostwald, Grundriß der Kolloidchemie, 5. Aufl., S. 183.

wird. Nun ist aber daran zu erinnern, daß wir, namentlich bei den Serumeiweißstoffen, alle Übergänge von den kristalloiden zu den kolloiden Lösungen haben; ihr Unterschied kann graduell enorm sein; in Wirklichkeit sind alle Übergänge da. Schließlich ist auch das Intervall zu beachten, in dem die Formel den Verhältnissen gerecht zu werden versucht.

Betonen möchte ich aber, daß diese Formel über die Viskosität gar nichts aussagen soll; ihre Berechtigung liegt nur darin, daß sie die Abhängigkeit der Viskosität von den Gewichtskonzentrationen ziemlich gut wiederzugeben scheint.

Die Viskosität des Serums, bezogen auf Wasser für einen mittleren Gehalt von 7—8 % Eiweiß und etwa 1 % Kristalloiden, berechnet sich aus der gegebenen Formel zu 1,64—1,72, was mit den Angaben der Literatur gut übereinstimmt.

Für einzelne Fälle gibt Berechnung und Beobachtung bei Annahme von 1 % Nichteiweißkörpern z. B. folgende η_s:

Serum		beobachtet	berechnet	Δ	Δ in %
I	ante partum	1,75	1,68	0,07	4,2
	post »	1,72	1,66	0,06	3,6
II	ante »	1,66	1,64	0,02	1,2
	post »	1,57	1,53	0,04	2,6
V	ante »	1,78	1,67	0,11	6,6
	post »	1,65	1,60	0,05	3,1

Der berechnete Wert zeigt gegenüber dem gefundenen dieselbe Fehlerrichtung und ist für sämtliche Seren im Mittel noch 4,3 % zu niedrig. Durch Hinzufügen eines entsprechenden Korrektionsgliedes etwa von der Form:

$$0{,}04\,\eta_0\,[1 + 2{,}5\,(c_0 + c_r) + 625\,c_0\,c_r]$$

erhält man schließlich eine ziemlich befriedigende Formel.

2. Der Quotient $dn/d\eta$ als Funktion der Konzentration.

Es seien vorerst Verdünnungsversuche vorausgesetzt. Dann ist (vgl. auch den Abschnitt über die Methodik):

$$n = x\,c_r + y\,c_0 + K, \qquad \text{(I)}$$

wobei

n = Brechungsexponent des Serums,
K = Brechungsexponent des Wassers,
c_r = Konzentration der Nichteiweißkörper,
c_0 = Konzentration der Eiweißkörper.

Nach **Robertson** ist:

$$\frac{x}{100} = 0{,}00157\,[1],$$

$$\frac{y}{100} = 0{,}00195.$$

Ferner sei, was für das allein in Betracht kommende Konzentrationsgebiet erlaubt ist:

$$\frac{c_r}{c_0} = l. \quad \ldots \ldots \ldots \ldots \quad \text{(II)}$$

l ist also bei Verdünnungsversuchen konstant. Schließlich ist die Serumviskosität unter Vernachlässigung des Korrektionsgliedes und wenn $k = 2{,}5$:

$$\eta_s = \eta_0 [1 + k(c_r + c_0) + (10k)^2 c_r c_0] \ldots \ldots \quad \text{(III)}$$

Aus den Formeln (I), (II) und (III) ergibt sich:

$$\frac{dn}{d\eta} = \frac{xl + y}{k(l + 1) + 2(10k)^2 l c_0}. \quad \ldots \ldots \quad \text{(IV)}$$

Da aber im physiologischen Geschehen l nicht konstant ist, so besagt Formel (IV) in Worten:

Der Differentialquotient $dn/d\eta$ ist

1. eine Funktion der Gesamtkonzentration der Eiweißkörper,
2. eine Funktion von l.

Nun geht schon aus den **Rohrer**schen Kurven hervor, daß die Konzentrationsänderung von Albumin und die von Globulin noch viel stärker $dn/d\eta$ beeinflußt. In der Schwangerschaft haben wir ebenfalls absolute Konzentrationsschwankungen des Serumeiweißes, zudem ist l vor und nach der Geburt nicht gleich[2]. Darauf beruht es wohl, daß die Beziehung von Refraktion zur Viskosität im Schwangerenblut eine andere ist als im Normalblut.

Nach der entwickelten Anschauung ist zu erwarten, daß ähnliches wie für die Schwangerschaft auch für Injektionsversuche und ähnliche Eingriffe gilt. Bei Injektionsversuchen, die zwar in einem ganz anderen Zusammenhang unternommen wurden, hat sich z. B. folgendes gezeigt[3]:

---

1) Eigentlich ist nach **Robertson** 0,00157 der Brechungsanteil der Nichteiweißkörper; da diese aber im Durchschnitt 1 % ausmachen, so folgt daraus wieder: $x c_r = 0{,}00157$, wobei $c_r = 1/_{100}$.

2) **St. Wieser**, Schwangerschaft und Ionenhaushalt.

3) Die mitgeteilten Zahlen sind mir von Herrn Dr. H. H. **Heußer** (Chirurgische Klinik, Basel) zur Verfügung gestellt worden.

Es wurde einem Kaninchen ein synthetisch hergestellter Stoff, der die Blutgerinnung verhindern sollte, injiziert. Dabei fand man folgende Veränderungen im Blutserum:

	Sk	η	E %[1]	Globulin in %[1]
Vor der Injektion	56,9	1,63	7,26	3,51
Nach » »	55,0	1,60	6,74	2,43

Hieraus ergibt sich, wenn auch nur angenähert, da der Rest-N nicht besonders bestimmt wurde, für den Gang des relativen Globulingehaltes:

Relatives Globulin	n/η-Methode	Chemisch
Vor der Injektion	25 ∧	48 ∨
Nach » »	28	36

Ferner hat L. Petschacher[2]) Untersuchungen über den relativen Globulingehalt bei Tuberkulose mitgeteilt, die einen Vergleich mit der Viskositätsmethode gestatten. Da Petschacher mit der Robertsonschen Methode arbeitete, wurde danach der Brechungsexponent des Blutserums berechnet und die Skalenteile aus der Reißschen Tabelle interpoliert. Schließlich ergibt sich so für einige Stichproben:

Serum	Relatives Globulin physikalisch	Relatives Globulin durch n/η
1	25	57
2	31	62
4	33	73
13	41	—[3])
22	50	—[3])
29	57	—[3])

Auch hier stimmt wieder die n/η-Methode mit der Fällungsmethode nicht überein.

Läßt man andererseits l konstant, beschränkt man sich mit anderen Worten auf Verdünnungsversuche, so verlangt die Theorie, daß mit abnehmender Konzentration $dn/d\eta$ steigt.

F. Rohrer hat bei Verdünnungsversuchen einer salzhaltigen Albuminlösung[4]) folgende Zahlen erhalten:

1) Chemisch bestimmt.

2) L. Petschacher, Zeitschr. f. exp. Med. 1923, Bd. 26, Hft. 1—3, S. 26.

3) Fällt außerhalb des Naegeli-Rohrerschen R/η-Feldes.

4) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 121, S. 228.

Verdünnungen		1	2	3	4
R[1])	64,7	49,5	41,0	33,9	29,1
η	1,63	1,39	1,27	1,175	1,115

Hieraus ergibt sich für $\Delta n/\Delta \eta$ folgenden Gang bei abnehmender Konzentration in Übereinstimmung mit unserer theoretischen Forderung:

$\Delta n/\Delta \eta$	Konzentration in %[2])	dn/dη berechnet aus Formel IV
0,0235	etwa 10	0,0107
0,0265		
0,0283		
0,0303	etwa 2	0,0331

Wenn der berechnete Wert quantitativ abweicht, so hängt das einmal damit zusammen, daß die Salz- und Albuminkonzentrationen aus den Rohrerschen Angaben nur geschätzt werden können; dann aber kommt dies vor allem von der Unsicherheit der verwendeten Konstanten. So differiert z. B. der Wert x bei Reiß und Robertson um 0,120, was rund 75% des Robertsonschen Wertes ausmacht. Etwas Ähnliches gilt von der Größe k. Unter diesen Umständen kann es sich deshalb vorläufig auch nur um die Richtung handeln, in der dn/dη durch die Konzentrationsänderungen beeinflußt wird; hierin aber stimmen Formel und Experiment überein.

Im Anschluß hieran hatte Herr Dr. H. Müller die Freundlichkeit, an Rinderblutserum einen sorgfältigen Verdünnungsversuch auszuführen, wofür ich ihm zu besonderem Dank verpflichtet bin. Gemessen wurde folgendes:

Verdünnung	Sk	n	η 18°
1/1	54,1	1,34802	1,725
1/2	34,7	1,34075	1,325
1/4	24,4	1,33682	1,200
1/8	20,0	1,33513	1,100
1/16	17,7	1,33424	1,050
1/32	16,3	1,33370	1,025
1/64	15,7	1,33347	1,0125

1) Das heißt Skalenteile im Refraktometer. Die zugehörigen absoluten Brechungsexponenten müssen aus der Tabelle von Reiß entnommen werden.

2) Ist aus den Angaben Rohrers nicht genau bestimmbar.

Hieraus berechnet sich:

Δn	$\Delta\eta$	Δn/$\Delta\eta$	E %
—	—	—	6,80
0,00727	0,4	0,0182	3,40
0,00393	0,125	0,0314	1,70
0,00169	0,1	0,0169	0,85
0,00089	0,05	0,0178	0,42
0,00054	0,025	0,0216	0,21
0,00023	0,0125	0,0184	0,105

Dieser Versuch zeigt ein sehr interessantes Verhalten von Δn/$\Delta\eta$ bei zunehmender Verdünnung.

1. Entsprechend der Theorie nimmt Δn/$\Delta\eta$ mit steigender Verdünnung zu, und zwar zeigt sich hier in dem betreffenden Intervall eine gute Übereinstimmung mit **Rohrer**:

Albuminlösung			Rinderserum		
Sk	Δn/$\Delta\eta$	Berechnet aus Formel 4	Sk	Δn/$\Delta\eta$	dn/dη nach Formel IV
64,7	0,0235 ∧	0,0107 ∧	54,1	0,0182 ∧	0,0160 ∧
29,1	0,0303	0,0331	24,4	0,0314	0,0393

2. Unterhalb von Sk = 24,4, d. h. unterhalb einer Eiweißkonzentration von 1,70 %, zeigt Δn/$\Delta\eta$ einen markanten Abfall zu einem Wert, der sich bei fortschreitender Verdünnung nicht mehr wesentlich ändert. Begnügt man sich mit der dritten Stelle, so ist nämlich Δn/$\Delta\eta$ unterhalb eines Eiweißgehaltes von 1,70 %

0,017 0,018 0,022 0,018,

wobei die Konzentration in geometrischer Progression abnimmt; mit anderen Worten Δn/$\Delta\eta$ ist in diesem Intervall in erster Annäherung als konstant anzusehen.

Dieses merkwürdige Verhalten von Δn/$\Delta\eta$ findet eine zwanglose Erklärung, wenn man versucht, die Verdünnungsgrenze festzulegen, bis zu der offenbar die gegebene Formel den Gang von Δn/$\Delta\eta$ mit der Konzentration richtig beschreibt.

Formel IV ist mit der Viskositätsformel und unter der Voraussetzung, daß $c_r = 1 c_0$ sei, abgeleitet worden. Dies ist aber, wie gezeigt worden ist, nur statthaft, solange 1 etwa $^1/_2$—$^1/_7$ ist, und dabei c_r sich um den Wert von $^1/_{100}$ bewegt. Damit ist der Wirksamkeit der Formel IV nach unten eine Grenze gesetzt.

Der Grund ergibt sich aus folgendem: Im Blutserum sind etwa 1% anorganische Stoffe vorhanden, wovon 0,75% auf Natriumchlorid fallen. Natriumchlorid ist also sehr nahe in 0,1 molarer Lösung vorhanden. In der folgenden Tabelle sind nun angegeben: $\Delta n/\Delta\eta$, $\Delta\eta$, E% und der »scheinbare« Dissoziationsgrad α' [1]) einer Kaliumchloridlösung [2]) bei der zugehörigen molaren Konzentration c_m, wie sie den jeweiligen Verdünnungen entspricht.

$\Delta n/\Delta\eta$	$\Delta\eta$	E%	α'	cm
—	—	6,8	0,862	0,1
0,0182	0,4	3,4	0,891	0,05
0,0314	0,125	1,7	0,923	0,02
0,017	0,1	0,85	0,942	0,01
0,018	0,05	0,42	0,956	0,005
0,022	0,025	0,21	—	—
0,018	0,0125	0,105	—	—

Dieser Vergleich legt folgende Vermutung nahe: Bei steigender Verdünnung von Serum wird die von den Ionen aufeinander ausgeübte Anziehungskraft immer kleiner (der Ablenkungseffekt nimmt ab, komplexe Salze zerfallen), die Hydratation des einzelnen Ions nimmt daher zu. Dies müßte sich nun im Gang von $\Delta\eta$ bemerkbar machen, wenn dieser Einfluß nicht durch die hohe Eiweißkonzentration vollständig verdeckt würde. $\Delta\eta$ wird durch die Konzentration der Serumeiweißkörper bis hinab zu etwa 2% völlig beherrscht; soweit reicht auch Formel IV. Von da an abwärts verschwindet der Einfluß der Proteine auf die Viskosität gegenüber dem der Elektrolyte immer mehr. In diesem Bereich ist aber bereits der Ablenkungseffekt fast 0, die Hydratation des einzelnen Ions demnach maximal. Nimmt jetzt die Konzentration noch mehr ab, so kann sich η nur noch linear mit der Konzentration ändern; mit anderen Worten $dn/d\eta$ bleibt konstant.

Es ist das nur eine Möglichkeit der Deutung. Wenn wir einmal von der Dielektrizitätskonstante des Serums Genaueres wissen, wird sich vieles sicherer und eleganter beschreiben lassen, denn n und η werden, wenn auch in ganz verschiedenem Grade, von der Dielektrizitätskonstante beeinflußt.

1) Aus Leitfähigkeitsmessungen.

2) Der Dissoziationsgrad einer gleichmolaren NaCl-Lösung weicht nur unbedeutend ab.

Diese theoretischen Überlegungen möchten nur zeigen, daß wir in der Medizin nicht voreilig schematisieren sollen, denn hierzu müssen wir sehr viel mehr wissen. Wie aus dieser kurzen Betrachtung hervorgeht, ist der Quotient $dn/d\eta$ offenbar etwas recht Kompliziertes. Die mitgeteilten Versuche bei Schwangerschaft und Injektionen zeigen aber auch, daß die geringe Krümmung, die die Kurven zeigen, bei der praktischen Auswertung nicht unterschätzt werden darf.

II. Abschnitt.

A. Experimentelles.

1. Erweiterte Problemstellung.

Nach L. Moll[1]) wird beim Erhitzen von Blutserum in Gegenwart von Alkali Albumin in Pseudoglobulin und dieses in Euglobulin übergeführt. Nach ihm handelt es sich um eine echte Globulinvermehrung, indem das künstlich gebildete mit dem natürlichen Globulin bezüglich der Fällbarkeit, des Diffusionsvermögens und des Schwefelgehaltes identisch sein soll.

Man darf sich dabei nicht verhehlen, daß, falls die Mollsche Ansicht zu Recht besteht, der Globulinbegriff seine Selbständigkeit verliert. Andererseits kann man aus den bemerkenswerten Befunden von Moll erwarten, daß sich aus den Erwärmungsversuchen ganz neue Gesichtspunkte für den Quotienten $dn/d\eta$ ergeben. Zu beidem soll im folgenden ein kleiner Beitrag in Ergänzung des vorhergehenden geliefert werden.

2. Methodisches.

Das Tierserum (meist Kalbsserum) wurde in gut verkorkten Glasröhrchen mit möglichst kleiner Verdunstungsfläche in den auf bestimmte Temperatur regulierten Wärmeschrank gestellt, nach der angegebenen Zeit wieder herausgenommen und auf Zimmertemperatur abgekühlt. An der Bestimmungsmethodik und der Berechnung der Daten wurde nichts geändert, so daß auf das im Abschnitt zur Methodik oben Gesagte verwiesen werden kann.

---

1) L. Moll, Über künstliche Umwandlung von Albumin in Globulin. Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4, S. 563 und Ergänzung, Ebenda 1906, Bd. 7, S. 311.

3. Versuchsprotokolle.

A. Chemische Bestimmungen.

Kalbsserum auf 50° erhitzt:

	2 Stunden	3 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
E %	6,53	6,52	6,40	6,40
A %	4,75	4,60	4,54	4,48
Sk	53,3	53,3	53,5	53,1
η	1,64	1,65	1,65	1,75

Hieraus ergibt sich der relative Albumingehalt:

	2 Stunden	3 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
Chemisch	72,8	70,6	70,9	70,0
Rohrer	57	54	55	30

B. Physikalische Messungen.

	Sk	n	sk	x	η
Kalb A. 120 Minuten erhitzt bei 60–62°					
Vor dem Erhitzen	51,6	1,34709	75,0	1,35569	1,51
Nach » »	51,37	1,34701	70,7	1,35414	3,00
Kalb B. 70 Minuten erhitzt bei 64°					
Vor dem Erhitzen	51,9	1,34721	76,05	1,35608	1,54
Nach » »	51,4	1,34702	71,77	1,35453	4,04
Kalb C. 120 Minuten erhitzt bei 60°					
Vor dem Erhitzen	54,7	1,34825	75,8	1,35599	1,63
Nach » »	53,4	1,34776	71,3	1,35436	3,15

Hieraus ergibt sich:

	Kalb A	Kalb B	Kalb C
Vor dem Erhitzen E %	6,32 ∨	6,38 ∨	6,91 ∨
Nach » » E %	6,28	6,28	6,66
Vor dem Erhitzen A %	3,38	3,82	3,72
Nach » » A %	1,63	2,07	1,88
A relativ vor dem Erhitzen . . .	53,6 ∨	60,0 ∨	53,86 ∨
A relativ nach » » . . .	26,0	33,0	28,2
A relativ nach Rohrer vor dem Erhitzen	78	72	65
A relativ nach Rohrer nach » »	—[1]	—[1]	—[1]

1) Ist nicht mehr bestimmbar.

4. Versuchsergebnisse.

Ein Vergleich der Resultate, die man auf chemischem oder physikalischem Wege erhält, mit den Ergebnissen der Viskositätsmethode, zeigt, daß letztere ganz abweichende Resultate liefert.

Im besonderen finden wir bei der Wärmekoagulation des Serums sowohl mit der Robertsonschen Methode als auch auf chemischem Wege:

1. eine Verminderung des Gesamteiweißes;
2. eine Veränderung der Fraktionierbarkeit, die als »Globulinvermehrung« erscheint;
3. eine Zunahme der inneren Widerstände.

Zahlreiche Versuche an Rinder-, Schaf- und Schweineseren lieferten im Prinzip ganz dieselben Resultate, so daß von ihrer Publikation abgesehen werden kann.

B. Theoretisches.

Zur Deutung der Versuchsergebnisse.

In der obigen Formulierung der Versuchsergebnisse liegt bereits eine Deutung, die noch einer eingehenderen Analyse bedarf. Zwei Fragen interessieren hier:

I. Was kann auf Grund der vorliegenden Daten über das Schicksal des verschwundenen Anteils der Albuminfraktion ausgesagt werden?

II. Hat $dn/d\eta$ in diesen Versuchen eine Bedeutung?

I. Zur folgenden Rechnung[1]) diene als Beispiel das Serum B. Zur Rechnung sind folgende vereinfachende Voraussetzungen gemacht:

1. Die nicht ausgesalzenen, durchfiltrierten Albumine, 2,07%, sind unverändert geblieben.
2. Die ursprüngliche Globulinkonzentration, 2,56%, ist unverändert geblieben.
3. Das Überführungsverhältnis von Albumin in Globulin sei konstant.
4. Bei der Überführung von Albumin in Globulin sei dies Überführungsverhältnis $A : G = 1 : 1$.
5. Die Summe der Nichteiweißkörper bleibt erhalten.

Zu den Voraussetzungen ist zu bemerken, daß die dritte Voraussetzung im optischen Verhalten der Albumine und Globuline sicher

---

1) Die Rechnung ist wieder mit den Robertsonschen Zahlen durchgeführt, doch ändert dies am prinzipiellen Ergebnis nichts, wenn man zur Rechnung die Konstanten anderer Autoren benutzt.

begründet ist, zum Teil vielleicht auch noch durch den Schwefel- und Glykokollgehalt, Voraussetzung 4 ist eine vorläufige; das richtige Überführungsverhältnis kann erst nach der Durchführung der Rechnung durch Vergleich mit den experimentellen Daten ermittelt werden. Die fünfte Voraussetzung kann damit begründet werden, daß der Rest-N, wie chemische Bestimmungen zeigen, sich bei der Erwärmung nicht ändert.

Auf Grund dieser Voraussetzungen läßt sich nun die Frage beantworten: Sind die verschwundenen Albumine und Globuline umgewandelt worden?

Nach den Voraussetzungen gestaltet sich die Rechnung wie folgt:

Albumingehalt vor dem Erwärmen	3,82 %
» nach » »	2,07 »
Albumindefizit	1,75 %

Beruht dieses Albumindefizit auf einer Globulinvermehrung, so hat dies eine Vermehrung der Refraktion zur Folge, da n für

1 % Albumin	= 0,00177
1 » Globulin	= 0,00229
Brechungsdifferenz	= 0,00052

Folglich beträgt der Brechungszuwachs 1,75 × 0,00052 = 0,00091.

Demnach setzt sich der Brechungsexponent des erwärmten Serums wie folgt zusammen:

Wasser	= 1,33320
Nichteiweißkörper	= 0,00157
Albumine 2,07 × 0,00177	= 0,00366
Globuline 2,56 × 0,00229	= 0 00586
Verwandeltes Albumin 1,75 × 0,00177	= 0,00310
Zugehöriger Brechungszuwachs	= 0,00091
n des Serums berechnet	= 1,34830
n » » gefunden	= 1,34702

Hieraus ergibt sich ein Überführungsverhältnis von

Albumin in Globulin = 1:0,68.

Was spricht für das Überführungsverhältnis 1:0,68? — Nichts! Aber dagegen spricht, daß für jeden Erwärmungsversuch an gleichartigen Seren ein anderes Überführungsverhältnis angenommen werden

muß[1]), während das optische Verhalten Konstanz verlangt. Sieht man den Schwefelgehalt als maßgebend an, so ergibt sich, da nach den Bestimmungen von O. Hammarsten und Michel der Schwefelgehalt der Serumalbuminphasen 1,9%, der Globulinphasen 1,11% beträgt, eine außerordentliche Erhöhung der Gesamtrefraktion. Nun zeigt sich aber regelmäßig beim Erwärmen von Kalbsserum eine deutliche Abnahme der Brechkraft des Serums[2]):

Sk vor der Erwärmung . .	54,7	53,3	51,92	51,6
Sk nach » » . .	53,4	53,12	51,40	51,37
Temperatur.	60°	50°	64°	60–62°
Erwärmungsdauer	120 Min.	240 Min.	70 Min.	120 Min.

Somit zeigt die Rechnung, daß keine Umwandlung der Albumine in Globuline stattfindet[3]).

Damit ist zugleich gesagt, daß die beobachtete Zunahme der inneren Widerstände nicht auf einer Globulinvermehrung beruht. H. Kürten[4]) hat kürzlich Erwärmungsversuche von Seren mitgeteilt, worin er die Viskositätszunahme auf »die Vermehrung des durch Ammoniumsulfat ausfallenden Anteils« zurückführt[5]). Berechnet man aber aus den Zahlen von Kürten die prozentuale η-Änderung und die prozentuale Änderung des relativen durch Ammoniumsulfat ausfallenden Anteils, so zeigt sich:

Serum[6])	I %	III %	V %	VI %	IV %
$\left(\frac{w}{k}\right)_{G_{rel.}}$	114,7	135,2	140,0	202,6	275,1
$\left(\frac{w}{k}\right)_{\eta}$	101,7	135,0	448,7	393,6	191,0

1) Dabei ist zu beachten, daß sehr kleine Änderungen im Überführungsverhältnis einen relativ großen Einfluß auf den Brechungsexponenten des Serums haben.

2) Dieser Abnahme wirkt noch eine minimale Verdunstung entgegen, die nie völlig ausgeschlossen werden kann.

3) Zum selben Resultat auf wesentlich anderem Wege sind gekommen: G. Franconi, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139, S. 321; Doerr und Berger, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 131, S. 13.

4) H. Kürten, Formaldehyd und Eiweißquotient. Biochem. Zeitschr. 1923 Bd. 135, S. 536.

5) S. 544, Punkt 4 der zitierten Abhandlung.

6) Für Serum II und VII fehlen die Angaben. w = warm; k = kalt.

und ebenso unsere Versuche:

Serum	C %	A %	B %
$\left(\frac{w}{k}\right)_{G_{rel.}}$	193,2	198,7	262,2
$\left(\frac{w}{k}\right)_{\eta}$	155,7	159,5	167,5

Die scheinbare Globulinvermehrung geht also der Viskositätserhöhung keineswegs parallel. Es dürfte vielmehr die Zunahme der inneren Widerstände mit der beginnenden Gelbildung zusammenhängen.

Bezüglich Stichproben von Rest-N und p_H seien zwei mitgeteilt:

	Rest-N[1]) in mg	p_H[2])	
Serum B	13,6	7,66	vor der Erwärmung
	13,05	7,85	nach » »

Es zeigt sich also keine Vermehrung des Reststickstoffes, woraus sich ergibt, daß weitgehende Abbauvorgänge der Eiweißkörper bei der Wärmekoagulation nicht eintreten.

Andererseits zeigen die mitgeteilten Daten über das Verhalten des Brechungsexponenten und der p_H, daß die »Denaturierung« der Serumeiweißkörper nicht eine einfache Dehydratation und Zusammenlagerung der Partikelchen ist, sondern die mitgeteilten Zahlen machen es wahrscheinlich, daß bei der Wärmekoagulation chemische Umsetzungen stattfinden, durch deren Produkte das Dielektrikum verändert wird. Durch die Veränderung des Dielektrikums dürfte die Änderung des Brechungsexponenten, der H-Ionenkonzentration und die verminderte Stabilität der Albuminphasen gegen Ammoniumsulfat ihre Erklärung finden. Ferner wird damit die Vermutung nahegelegt, daß die, übrigens auch von H. Kürten beobachtete Verminderung des Gesamteiweißes, nur scheinbar ist.

Aus den gemachten Überlegungen und aus der Natur des Globulinbegriffes geht hervor, daß es in diesen und ähnlichen Fällen keinen Sinn hat, von Globulinvermehrung (auch nicht in Anführungszeichen) zu sprechen, da die Verminderung der Albuminstabilität

1) Auf 100 ccm gemessen.

2) Mit der Konzentrationskette gemessen.

nicht mit einer Globulinvermehrung identifiziert werden darf. Beschränkt man sich darauf, nur das zu beschreiben, was man wirklich sieht, so kann von einer Globulinvermehrung, entsprechend der Bedeutung des Begriffes, nur im physiologischen Geschehen die Rede sein, und auch hier scheint es mir angezeigt, mit diesem Worte etwas vorsichtiger zu verfahren, als es jetzt allgemein üblich ist.

Ich konnte auf halbanalytischem Wege zeigen, daß, alles andere gleichgesetzt, der Quotient $dn/d\eta$ in einem bestimmten Intervall eine Funktion der Konzentration ist. Bei Zustandsänderungen gilt nun diese Beziehung offenbar nicht mehr. Es fragt sich deshalb, was in diesen Fällen $dn/d\eta$ bedeutet. Betrachtet man die Bedingungen, von denen n abhängt[1]) und ferner die Einflüsse, durch die η verändert wird[2]), so gibt es wohl kaum ein Größenpaar, das zum Studium und zur Erkenntnis der Zustandsänderungen geeigneter, aber leider auch schwieriger erscheint, als der Naegeli-Rohrersche Quotient. Naegeli hat seinerzeit mit feinem Blick diese zwei Widerstandsgrößen herausgegriffen. Ich bin fest überzeugt, daß die systematische, unvoreingenommene Untersuchung von $dn/d\eta$ uns ein wichtiges Hilfsmittel zum Studium der Zustandsänderungen abgeben wird. Wäre der Quotient n/η nur abhängig vom Verhältnis Globulin:Albumin, so hätten wir durch seine Feststellung nur eine, vielleicht etwas bequemere Methodik, Dinge festzustellen, die wir auch auf anderem Wege nachweisen können. Die Bestimmung von n/η würde also nur einen methodischen Fortschritt bedeuten; da dies nicht der Fall ist, kann uns n/η ein Mittel zur Erkenntnis neuer Zusammenhänge werden, wie ein solcher schon oben dargelegt wurde, daß nämlich, trotz erhöhter Serumeiweißkonzentration, während der Schwangerschaft die reduzierte bzw. spezifische Viskosität erhalten bleibt. Hier aber werden neue Experimente und vor allem neue Fragestellungen notwendig.

---

1) H. A. Lorentz, The theory of electrons 1909.

2) Wo. Ostwald, Grundriß der Kolloidchemie, 4. Aufl., 1919.

XXIV.

Aus der medizinischen Klinik Würzburg.

Zur Kenntnis der Morphinwirkung beim Menschen.

I. Mitteilung: Die Veränderungen der Blutreaktion und ihre Begleiterscheinungen[1]).

Von

Rudolf Schoen.

(Mit 3 Kurven).

(Eingegangen am 23. XI. 1923.)

Die Blutreaktion unterliegt beim Gesunden nur außerordentlich geringen Schwankungen und ist auch unter pathologischen Verhältnissen selten merklich verändert; selbst erhebliche Mengen von Säure können in die Blutbahn infundiert werden, ohne die Azidität des Blutes zu erhöhen (Szili 22). Neben der Pufferfähigkeit des Blutes und der Gewebe ist das Atemzentrum der Träger dieses augenblicklich eingreifenden feinen Regulationsvermögens, da es die Kohlensäurespannung des Blutes entsprechend dem Gehalt an sauren und basischen Valenzen verändert. Diese Fähigkeit ist an die Intaktheit des Atemzentrums gebunden und versagt ohne diese Voraussetzung. So wird das Blut im Schlafe merklich saurer (Endres 8), weil dabei die Erregbarkeit des Atemzentrums herabgesetzt ist, was sich im Anstieg der CO_2-Spannung der Alveolarluft anzeigt (Endres 7, Bass und Herr 2). Die starken Schwankungen im Säurebasenhaushalt durch die Sekretion des Magens und Darmes nach Mahlzeiten lassen dagegen die Blutreaktion unverändert (Dodds and Mc Intosh 6). Der jeweilige Erregungszustand des Atemzentrums ist von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der Reaktionsregulierung, ein Umstand, den zuerst Hasselbalch mit Nachdruck betont hat,

1) Z. T. am 6. IX. 23 in Tübingen auf dem Physiologenkongreß vorgetragen.

und dem neuerdings auch Winterstein (25) Rechnung trägt, indem er scharf zwischen »hämatogen« und »zentrogen« verursachter Reaktionsverschiebung des Blutes unterscheidet. Zweifellos ist bei der großen Mehrzahl der beobachteten Veränderungen der Blutreaktion die Entstehungsursache ganz oder zum Teil zentrogener Natur, d. h. durch Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums bedingt. Diese läßt sich experimentell auf pharmakologischem Wege beeinflussen; am zuverlässigsten und nachhaltigsten gelingt eine Lähmung des Atemzentrums durch Morphin, während die atmungserregenden Mittel beim Gesunden nur vorübergehend wirksam sind.

Der Einfluß einer Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch Morphin auf die Reaktion des Blutes beim gesunden Menschen ist Gegenstand der folgenden Untersuchungen. Die Mitteilungen der Literatur über Reaktionsveränderungen des Blutes durch Morphin sind widersprechend; sie beziehen sich vorwiegend auf den Hund. Bei diesem Tier fanden Hjort und Taylor (11) nach 10 mg Morphin pro Kilogramm Gewicht eine viele Stunden anhaltende Vermehrung der Alkalireserve des Blutes; Gauss (9) fand das Gleiche am Plasma von Hunden, Schafen und Kaninchen. Steele, Bourne und Barbour (21) konnten am Hunde die unter Äthernarkose regelmäßig eintretende Azidosis durch Morphin verhindern. Zuletzt fanden Atkinson und Etts (1) ebenfalls eine starke Erhöhung der Alkalireserve am Hundeblut $2^1/_2$ und 7 Stunden nach der Injektion. Diesen übereinstimmenden Beobachtungen einer Morphinalkalosis beim Hund steht der Befund einer Herabsetzung der Alkalireserve durch Leake und Köhler (13) gegenüber.

Für den Menschen liegen außer zwei negativen Beobachtungen von Gauß (9), die durch die nicht einwandfreie Untersuchung von Plasma gewonnen sind, nur die Beobachtungen von Wieland und Schoen (24) vor, welche in zwei Fällen eine deutliche Erhöhung der Alkalireserve des Blutes $1^1/_2$—24 Stunden nach Injektion von 0,02 g Morphin gefunden haben. Bei der ausgedehnten therapeutischen Anwendung des Morphins hat die Kenntnis der dadurch hervorgerufenen Reaktionsveränderungen neben der theoretischen auch eine praktische Bedeutung; die Ergebnisse an Tieren sind auf den Menschen nicht zu übertragen; die Katze z. B. reagiert ganz anders als der Hund, und bei diesem spielt die Gewöhnung schon bei der zweiten Injektion eine unübersehbare Rolle (Wieland und Schoen 24). Die Untersuchungen wurden deshalb an einem größeren Material gesunder Menschen bei sicherem Ausschluß der Gewöhnung durchgeführt.

Versuchsanordnung und Methodik.

Die Absicht der Untersuchungen war, die aktuelle Reaktion und die Alkalireserve des Blutes im Verlauf der Morphinwirkung fortlaufend zu verfolgen; um die beobachteten Veränderungen zu verstehen, war es erforderlich, die für den Ablauf der Säurebasenregulation verantwortlichen Stellen in die Untersuchung einzubeziehen; als Maß des Erregungszustandes des Atemzentrums dienten die alveolare CO_2-Spannung sowie Atemfrequenz und -volumen; die Ausscheidung saurer und basischer Valenzen durch die Niere wurde nach der Harnazidität beurteilt; die Veränderungen anderer Blutbestandteile neben der Alkalireserve als Ausdruck der Pufferwirkung oder als Folgen der Reaktionsverschiebungen wurden zum Teil mituntersucht. Als bequemes Maß des Eintritts und der Dauer der Morphinwirkung überhaupt diente die Pupillenweite.

Die Versuchspersonen (Ärzte oder Leichtkranke) befanden sich während des Versuches in körperlicher Ruhe. Nach Ermittlung der verschiedenen Ausgangswerte wurden 5—20 mg Morphin. hydrochloricum subkutan injiziert und in Abständen, welche in den verschiedenen Versuchen zwischen $^1/_3$ bis 48 Stunden variiert wurden, fortlaufende Untersuchungen angestellt; der störende Einfluß von Mahlzeiten wurde vermieden. Die Blutentnahmen geschahen aus der Cubitalvene möglichst ohne Stauung und fanden im einzelnen Versuch 3—5 Mal in Mengen von je 5 ccm statt. Das Blut wurde sofort verarbeitet. Es wurden untersucht:

A. Im Venenblut: 1. Die CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes nach Sättigung mit CO_2-haltigen Luftgemischen bekannter CO_2-Spannung.

6—10 ccm durch 0,2% Na-Oxalat ungerinnbar gemachten Blutes wurden im Wasserbad bei 38° im rotierenden Tonometer nach Barcroft (250 ccm) Gehalt in 15—20 Minuten mit einer CO_2 haltigen Atmosphäre ins Spannungsgleichgewicht gebracht; nach Messung des Druckes im Gasraum wurden unter Vermeidung von gröberen Fehlern durch Temperatur- und Druckdifferenzen und Berührung mit Luft in einer Rekordspritze 1 ccm Blut unter der Vorlage in die Analysenbürette des van Slykeschen Gasanalysenapparates (van Slyke und Stadie 20) gebracht und der CO_2-Gehalt (nach Austreibung der CO_2 mit 0,05 Milchsäure im Vakuum) bestimmt (technische Einzelheiten bei Schoen 17)[1]. Die Messung des CO_2-Gehaltes des Gasraums wurde mit dem Haldaneschen Apparat vorgenommen. Aus Bestimmungen bei drei bis vier verschiedenen CO_2-Spannungen wurden Kohlensäurebindungskurven gewonnen.

2. Die aktuelle Reaktion des Blutes mit der Gaskette in der von Michaelis (14) angegebenen Weise.

Das Blut wurde ohne Berührung mit Luft entnommen und mit ausgekochter physiologischer Kochsalzlösung etwa aufs Doppelte verdünnt.

1) Der Korrekturfaktor des Apparats für Rückresorption der Kohlensäure durch den Flüssigkeitsrest bei Wiederherstellung des Atmosphärendrucks betrug 1,012.

Die bei Zimmertemperatur gewonnenen Zahlen wurden auf Körpertemperatur umgerechnet.

B. Im Kapillarblut: In fünf Fällen wurde nach einem warmen Handbad bestimmt (Doppelbestimmungen):

1. Die Zahl der roten Blutkörperchen (Zählung nach Bürker).
2. Das Blutkörperchenvolumen (Hämatokrit).
3. Der Kochsalzgehalt in Gesamtblut und Plasma (Mikromethode nach Bang).
4. Der Blutzucker (Mikromethode nach Bang).

C. Die Azidität des frischgelassenen Urins wurde kolorimetrisch bestimmt (Indikatoren von Sörensen).

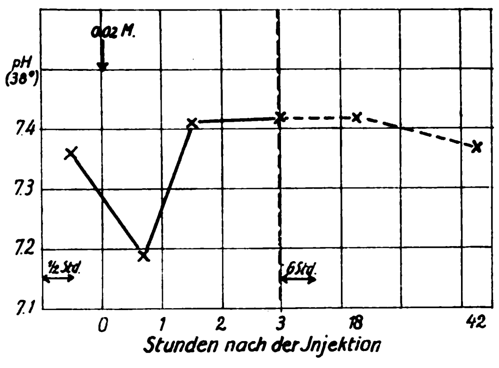
D. 1. Die CO_2-Spannung der Alveolarluft wurde bei einigen geübten Versuchspersonen mit dem Haldaneschen Apparat bestimmt.

2. Atemvolumen und Atemfrequenz wurden aus mit dem Kroghschen Sauerstoffrespirometer geschriebenen Kurven berechnet.

E. Die Pupillenweite wurde bei stets gleicher Beleuchtung nach Adaption im Dunkelzimmer in einem bestimmten Abstand vom Auge mit dem Zirkel gemessen.

Ergebnisse.

Insgesamt wurde bei 20 Personen das Verhalten der Blutreaktion nach Morphin untersucht. In allen Fällen kamen deutliche Reaktionsverschiebungen des Blutes zustande, welche in einem charakteristischen Beispiel in Kurve 1 dargestellt sind.



Kurve 1 (Versuch 17).

Wie die Kurve zeigt, erfolgt in der ersten Stunde nach der Morphininjektion eine starke Abnahme des Wasserstoffexponenten (p_H), also eine Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite (unkompensierte Azidosis); darauf folgt unmittelbar eine viele Stunden anhaltende, dem Grade nach weniger stark ausgeprägte Alkalosis. Dieser Befund bildet durchaus die Regel. Im Folgenden sollen die beiden Phasen der Morphinwirkung auf die Blutreaktion, die saure und die alkalische, getrennt eingehender besprochen werden.

I. Die Azidosis nach Morphin.

Sowohl durch die Kohlensäurebindungskurven, wie durch die elektrische Messung ließ sich eine ausgesprochene Azidosis als regelmäßige, unmittelbare Folge der Morphininjektion erkennen. Sie war einmal bereits 20 Minuten nach Verabreichung von 0,02 g Morphin nachweisbar. Auf Injektion von nur 5 mg Morphin blieb die Azidosis aus.

Die gefundenen Unterschiede in der CO_2-Kapazität des Blutes in fünf Fällen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Veränderungen der CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes unmittelbar nach Morphinverabreichung. (Bei 40 mm CO_2-Spannung).

Versuch Nr.	Morphin in g	CO_2-Bindungsfähigkeit vor Morphin Vol.%	nach Morphin Vol.%	Zeit nach der Injektion in Minuten
1. M., 17jähr., ♀	0,01	44	41,5	60
2. W., 22jähr., ♀	0,01	47	45	45
3. Sch., 18jähr., ♀	0,02	43	41	90
4. R., 18jähr., ♀	0,02	46	40	20
5. Mö., 60jähr., ♂	0,02	46	43	60

Die Werte sind der Übersicht halber für die mittlere CO_2-Spannung des arteriellen Blutes von 40 mm Hg eingetragen, wie sie aus den Bindungskurven durch Interpolation gewonnen werden. Die Abnahme der CO_2-Kapazität in der Azidosis beträgt 2—6 Vol.%; sie ist in der kürzesten Zeit nach der Injektion (Versuch 4) am stärksten. Bei der Umrechnung mittels der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung unter Berücksichtigung des Blutkörperchenvolumens von 46% (Peters, Bulger and Eisenmann 15) entspricht die Verminderung der CO_2-Bindungsfähigkeit einer Verschiebung des p_H von 7,35 auf 7,18, also um 0,17 p_H.

Da durch die Veränderung der arteriellen CO_2-Spannung durch Morphin, deren Messung selbst bei geübten Versuchspersonen unter der Wirkung des Mittels bei längerer Versuchsdauer nicht mehr genügend zuverlässig gelingt (Wieland und Schoen 24), sich Schwierigkeiten in der Berechnung der regulierten Wasserstoffzahl ergeben, wurde in der Mehrzahl der Versuche die direkte elektrometrische Bestimmung der Blutreaktion durchgeführt. Die auf diese Weise in acht Versuchen gewonnenen Werte sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Veränderungen der Blutreaktion unmittelbar nach Morphin.

Versuch Nr.	Morphin in g	p_H vor Morphin	p_H nach Morphin	Differenz p_H	Zeit nach der Injektion in Minuten
11. B., 25jähr., ♂	0,01	7,40	7,27	— 0,13	60
12. Bs., 19jähr., ♂	0,01	7,34	7,23	— 0,11	60
13. Bs., 19jähr., ♂	0,01	7,34	7,24	— 0,10	90
14. Bt., 17jähr., ♀	0,01	7,33	7,16	— 0,17	210
15. A., 25jähr., ♂	0,02	7,41	7,25	— 0,16	60
16. R., 18jähr., ♀	0,02	7,37	7,27	— 0,10	75
17. F., 28jähr., ♂	0,02	7,36	7,19	— 0,17	45
5. M., 60jähr., ♂	0,02	7,35	7,25	— 0,10	60

Die Abnahme des Wasserstoffexponenten bewegt sich zwischen 0,10 bis 0,17 p_H; sie liegt also weit außerhalb der Fehlergrenzen der Methodik und deckt sich mit den vorher angeführten Werten für die Verminderung der Alkalireserve. Mit Ausnahme von Versuch 14 fällt die Azidosis in die Zeit von $^3/_4$—$1^1/_2$ Stunden nach der Injektion; ein Einfluß der Höhe der Morphingabe auf den Grad der Azidosis ist nicht zu erkennen, der tiefste Wert ist mit p_H 7,16 (Versuch 4) erreicht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine unkompensierte Azidosis als unmittelbare Folge der Morphininjektion auftritt, welche beträchtliche Grade innerhalb kurzer Zeit erreicht. Über die Dauer werden wir durch den Eintritt der entgegengesetzten Reaktionsveränderung unterrichtet.

II. Die Alkalosis nach Morphin.

Der Umschlag der Azidosis in ihr Gegenteil vollzieht sich regelmäßig und in verhältnismäßig kurzer Zeit; dem Grade nach geringer, hält die Alkalosis wesentlich länger an. Das Verhalten der CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes in diesem Stadium ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Darin sind die Werte des azidotischen Stadiums aus Tabelle 1 zum Vergleich wiederholt.

In Tabelle 4 sind die elektrometrisch gemessenen Werte der Wasserstoffexponenten zusammengestellt, auch hier unter Wiederholung der in Tabelle 2 aufgeführten Werte.

Wie aus beiden Tabellen hervorgeht, ist das azidotische Stadium der Morphinwirkung rasch abgeklungen. Schon nach $1^1/_2$ Stunden ist in Fall 17 eine deutliche Alkalosis vorhanden. Die Dauer der

Tabelle 3.

Veränderungen der CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes im Verlauf der Morphinwirkung bei 40 mm CO_2-Spannung.

Versuch Nr.	Morphin in g	CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes: vor Morphin Vol.%	unmittelbar nach Morphin Vol.%	im späteren Verlauf der Morphinwirkung Vol.%	Zeit nach der Injektion in Stunden (zu Spalte 5)
1. M., 17jähr., ♀	0,01	44	41,5	46	6¼
				48,5	24
2. W., 22jähr., ♀	0,01	47	45	48	24
3. Sch., 18jähr., ♀	0,02	43	41	46	19

Tabelle 4.

Veränderungen der Blutreaktion im Verlauf der Morphinwirkung.

Versuch Nr.	Morphin in g	p_H vor Morphin	p_H unmitttelbar nach Morphin	p_H im späteren Verlauf der Morphinwirkung	Differenz gegen Ausgangswert[1]	Zeit nach der Injektion in Stunden[1]
11. B., 25jähr., ♂	0,01	7,40	7,27	7,50	+ 0,10	6
12. Bs., 19jähr., ♂	0,01	7,34	7,23	7,34	± 0	2½
				7,40	+ 0,06	24
15. A., 25jähr., ♂	0,02	7,41	7,25	7,39	− 0,02	4½
				7,52	+ 0,11	24
16. R., 18jähr., ♀	0,02	7,37	7,27	7,42	+ 0,05	24
17. F., 28jähr., ♂	0,02	7,36	7,19	7,41	+ 0,05	1½
				7,42	+ 0,06	3
				7,42	+ 0,06	18
18. W., 24jähr., ♀	0,005	7,31	–	7,36	+ 0,05	⅓
				7,35	+ 0,04	5/4
19. E., 24jähr., ♂	0,02	7,36	—	7,49	+ 0,13	2

Azidosis darf wohl auf 1—4 Stunden im allgemeinen begrenzt werden. Der Grad der Alkalosis äußerte sich in einer Erhöhung von 0,04 bis 0,13 p_H gegenüber dem Ausgangswerte; wesentlich höher ist die tatsächliche Verschiebung der Reaktion, wenn die Azidosis zugrunde gelegt wird. Sie beträgt in Fall 11 und 17 0,22—0,23 p_H in einer

1) Bezieht sich auf Spalte 5).

Zeit von $^3/_4$ bzw. 5 Stunden. Die Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite ist im ganzen $1^1/_2$ bis 24 Stunden nach der Injektion nachweisbar. Der höchste beobachtete Wert war p_H 7,52 (Versuch 15); der Normalbezirk der Blutreaktion (p_H 7,30—7,40) wurde in Fall 12 und 18 nicht überschritten. Die geringe Dosis von 5 mg Morphin ließ bereits nach 20 Minuten eine leichte »kompensierte Alkalosis« entstehen, die in $3^1/_2$ Stunden wieder abgeklungen war. Ein azidotisches Vorstadium kann also höchstens ganz vorübergehend bestanden haben. Im Ganzen läßt sich sagen, daß der Stärke der Morphinwirkung die Dauer der Alkalosis einigermaßen entspricht.

Es gibt Fälle atypischen Verlaufs; nur einmal blieb die Alkalosis bei einem alten Mann (5) innerhalb der gewöhnlichen Zeit aus, die Azidosis war nach $4^1/_2$ Stunden noch nachweisbar; etwas häufiger scheint die Azidosis sehr verkürzt oder überhaupt nicht aufzutreten, besonders bei Eintritt einer gewissen Gewöhnung an Morphin; dadurch erklärt sich auch, daß in den beiden von Wieland und Schoen (24) untersuchten Fällen schon $1^1/_2$ Stunde nach der Injektion von 0,02 g Morphin eine ausgesprochene Alkalosis gefunden wurde und die Azidosis nicht zur Beobachtung kam.

Die eingangs erörterten Widersprüche der Literatur erklären sich zwanglos durch das tatsächliche Vorkommen von beidem, einer Erhöhung sowie einer Erniedrigung der Alkalireserve, je nach dem Zeitpunkt, in welchem untersucht wird. Da das Stadium der Alkalose anscheinend auch beim Hund wesentlich länger anhält als die anfängliche Azidosis (Gauß 9), so nimmt es nicht Wunder, daß die Mehrzahl der Untersucher eine Erhöhung der Alkalireserve des Blutes feststellen konnte.

III. Weitere Veränderungen des Blutes.

Es lag die Frage vor, ob die starken, durch Morphin veranlaßten Reaktionsverschiebungen des Blutes von regelmäßigen Veränderungen anderer Blutbestandteile als der Alkalien begleitet sind. Dabei war zunächst an solche Bestandteile zu denken, welche eine Rolle als Puffersubstanzen spielen. Über die Ergebnisse der am Kapillarblut der Fingerbeere angestellten Untersuchungen belehrt Tabelle 5, welche neben Zahl und Volumen der Erythrocyten den Gehalt des Plasmas und Gesamtblutes an Kochsalz bei verschiedener Blutreaktion angibt.

Der Kochsalzgehalt des Plasmas blieb in den Versuchen 2, 1 und 4 konstant, während im Gesamtblut zwar geringe, aber in allen Versuchen gleichsinnige Schwankungen auftraten, die auf die roten Blutkörperchen zu beziehen sind. Regelmäßig nimmt ihr NaCl-Gehalt

Tabelle 5.

Blutveränderungen im Zusammenhang mit der Reaktionsverschiebung.

Versuch Nr.	Morphin in g	Kochsalzgehalt des Plasmas in %	Kochsalzgehalt des Gesamtblutes in %	Blutkörperchen Zahl in Millionen	Blutkörperchen Volumen in %	Blut pH	Zeit nach der Injektion in Stunden
2. W., 22jähr.	0,01	0,571	0,517	5,08	41	7,33	vorher
		0,574	0,522	5,04	41	7,29	3/4
		0,573	0,504	—	40	7,35	24
1. M., 17jähr.	0,01	0,571	0,511	—	42	7,30	vorher
		0,572	0,523	—	40	7,28	1
		0,574	0,490	—	43	7,32	6 1/4
		0,573	0,519	—	42	7,35	24
4. R., 18jähr,	0,02	0,597	0,550	4,16	46	7,35	vorher
		0,596	0,558	4,13	46	7,18	1
		0,595	0,522	4,13	45	7,40	24
5. Mö., 60jähr.	0,02	0,591	0,496	4,39	45	7,35	vorher
		0,584	0,507	4,49	46	7,25	1
		0,597	0,504	4,42	46	7,21	4 1/2

während der Azidosis um 0,5—1,8‰ zu, während der Alkalosis dagegen um 1,8—3,6‰ ab. Im Versuch 5, der nur mit Azidosis reagierte, ließ sich auch nur eine Zunahme im Kochsalzgehalt des Gesamtblutes feststellen; hier trat zunächst eine Verminderung des Plasmakochsalzes auf. Diese Kochsalzverschiebungen dürfen wohl mit Sicherheit als Ausdruck der Pufferung angesehen werden; denn sie entsprechen der in vitro von zahlreichen Untersuchern gefundenen Wanderung von Cl′ in die Körperchen bei Säure- und aus ihnen bei Alkalizufuhr (vgl. van Slyke 18). Daß mit der Cl′-Zunahme in den Körperchen keine Abnahme im Plasma einhergeht, und umgekehrt (angedeutet in Versuch 5), hängt vermutlich mit den Verhältnissen im strömenden Blut zusammen, bei dem ein rascher osmotischer Ausgleich zwischen Plasma und Geweben stattfindet. Das Blutkörperchenvolumen zeigte im Gegensatz zu den Versuchen in vitro keine Veränderungen, ebensowenig die Zahl der roten Blutkörperchen; nennenswerte Schwankungen im Wassergehalt der Erythrocyten und des Plasmas sind also nicht nachzuweisen.

Der Blutzucker wurde zweimal von 0,10 auf 0,12% erhöht gefunden; es ist eine bekannte Tatsache, daß Morphin Hyperglykämie erzeugt, welche z. B. Atkinson und Etts (1) beim Hunde bestätigt fanden. Die Azidosis allein — im Sinne des Säurediabetes von

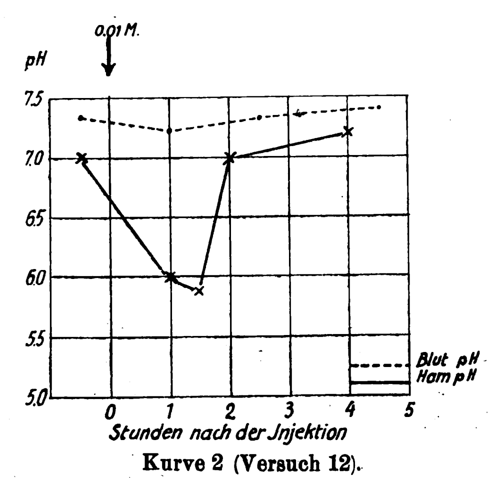
Elias (10) — scheint dafür nicht verantwortlich zu sein, da die Erhöhung auch im Beginn des Stadiums der Alkalose noch nachweisbar war.

Als Nebenbefund sei erwähnt, daß die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten nach Morphin um rund 50% zunimmt, unabhängig von der Blutreaktion.

IV. Veränderungen der Urinreaktion.

Die Zunahme der Harnazidät nach Morphin ist von Endres (7) gleichzeitig mit dem Anstieg der alveolaren CO_2-Spannung beobachtet worden; wie aus einer von Endres[1]) veröffentlichten Kurve hervorgeht, fällt diese in die ersten 2½ Stunden nach der Injektion von 0,02 g Morphin; danach nimmt die Alkalität des Urins langsam zu und erreicht 7—11 Stunden nach der Injektion ein über dem Ausgangswert liegendes Niveau.

Dieser Kurvenverlauf bestätigte sich in einer Reihe von Versuchen, solange der Einfluß von Mahlzeiten vermieden wurde. Nach Zustandekommen der Blutazidosis scheidet die Niere mehr saure Valenzen aus und zwar länger, als diese anhält; erst mit völliger Ausbildung der Alkalosis spart die Niere Säure ein, der Harn wird alkalischer. Der Säureausscheidung geht die NH_3-Abgabe parallel (Endres). Die zeitliche Abhängigkeit der Urinreaktion vom Blut ist aus dem Beispiel der Kurve 2 zu ersehen.



Kurve 2 (Versuch 12).

Die Kurve der Harnreaktion ist ein vergrößertes Spiegelbild derjenigen des Blutes; jedoch erfolgt der zeitliche Ablauf etwas später.

1) a. a. O., Seite 233.

Bei Ausbleiben der Blutazidosis nach Morphin (bei Gewöhnung) fehlt auch die Erhöhung der Harnaziditát, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch 12.

19jähr. ♂, Injektion von 0,02 g Morphin.

Ausgangswert:	p_H 7,34 (Blut)	p_H 6,8 (Urin)
25 Minuten nach der Injektion	7,38	6,8
2 Stunden » » »	7,34	7,0
3 » » » »	—	6,9

Auch hier erfolgt die Urinveränderung zeitlich dem Blute nach. Unter Umständen genügt die Säureausscheidung durch die Nieren, um eine ausgesprochene Azidosis zu verhindern. Nach allem, was wir über die Rolle der Nieren im Säurebasenhaushalt wissen, dürfen wir die Veränderungen der Harnreaktion als direkte Folge der durch Morphin veränderten Blutreaktion ansehen, mit der sie auch insofern parallel geht, als das rasch verlaufende saure Stadium besonders deutlich zum Ausdruck kommt; eine Beziehung zur alveolären CO_2-Spannung, wie sie Endres (7) — er beobachtete lediglich das erste Stadium — annimmt, besteht nur durch Vermittlung der Blutreaktion.

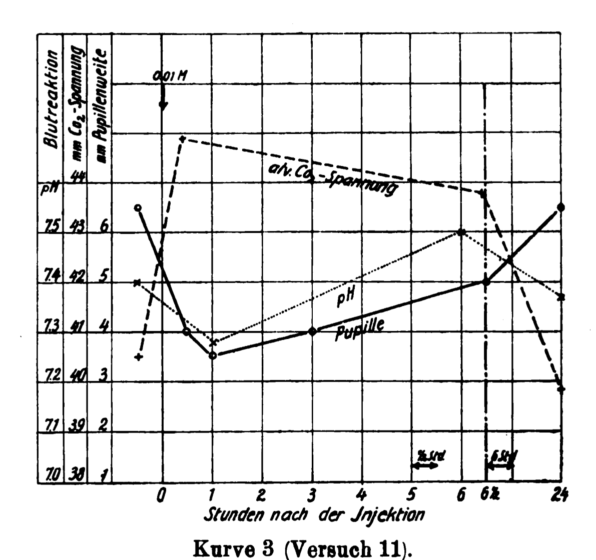
V. Pupillenweite, CO_2-Spannung der Alveolarluft und Atmung im Verhältnis zur Blutreaktion.

Der Zusammenhang der bisher erörterten Veränderungen des Blutes und Urins mit der Reaktionsverschiebung im Blut ist ohne weiteres zu erkennen; schwieriger gestaltet sich die Frage nach ihren Wechselbeziehungen zur Morphinwirkung auf Pupille, Atmung und CO_2-Spannung der Alveolarluft. Diese drei Angriffspunkte sind der Beobachtung leicht zugänglich; aus der alveolaren CO_2-Spannung, welche mit derjenigen des arteriellen Blutes übereinstimmt, und aus Atemfrequenz und -Volumen kann direkt, aus der Pupillenweite indirekt (Wieland und Schoen 24) auf den Erregungszustand des Atemzentrums geschlossen werden. Auf seine Kenntnis kommt es zur Beurteilung der Entstehung der Reaktionsverschiebung durch Morphin offenbar in erster Linie an.

Das Verhalten der Pupillen bot ein Maß für Eintritt und Dauer der Morphinwirkung; die Miosis begann etwa 10 Minuten nach der Injektion und erreichte in $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden ihren Höhepunkt, der viele Stunden anhielt; nach dem Abklingen aller subjektiven und objektiven Wirkungen blieben häufig eine Miosis und Alkalosis ge-

ringen Grades die letzten Zeichen des 24 Stunden vorher verabreichten Morphins.

Die Miosis ist ein Ausdruck der Erhöhung der CO_2-Spannung des Blutes, weil das Zentrum des Irisschließmuskels durch diese erregt wird (Wieland und Schoen 24). Sie sagt uns bequemer das Gleiche, wie die CO_2-Spannung der Alveolarluft, deren Messung zudem auf der Höhe der Morphinwirkung oft zu niedrige Werte ergibt. Ihre Bestimmung bei einigen geübten Versuchspersonen zeigte eine Erhöhung, welche — ganz entsprechend der Miosis — in raschem Anstieg um mehrere Millimeter Hg zu einem Höhepunkte führte und dann allmählich wieder abfiel. Der Abfall beginnt meist schon in den ersten Stunden nach der Injektion und erreicht oft den Ausgangswert, ehe Miosis und Alkalosis ganz abgeklungen sind. Im Beispiel der Kurve 3 ist die Blutreaktion nach 0,01 Morphin neben Pupillenweite und alveolarer CO_2-Spannung eingetragen.



Kurve 3 (Versuch 11).

Im Gegensatz zu dem zweiphasischen Verlauf des p_H sind Pupille und CO_2-Spannung während der ganzen Dauer der Morphinwirkung nur nach einer Richtung verändert, d. h. die Erregbarkeit des Atemzentrums nimmt rasch bis zu einem bestimmten Grad ab und kehrt langsam zur Norm zurück. Gleichzeitig mit der Entstehung dieser zentralen Atmungslähmung wird die Azidosis nachweisbar. Die Alkalosis nimmt dagegen während des Abklingens der Atmungswirkung deutlich zu, wie die Werte 6 Stunden nach der Injektion zeigen.

Fügen wir noch das Verhalten von Frequenz und Minutenvolumen der Atmung zum Gesamtbild hinzu, so finden wir auch da eine durchaus gleichmäßige Beeinflussung, nämlich eine Verminderung im ganzen Verlauf der Morphinwirkung, unabhängig vom azidotischen und alkalotischen Stadium. Ein Beispiel sei kurz angeführt:

Versuch 20.

N., 25jährig, Injektion von 0,02 g Morphin.

Zeit nach der Injektion	Atemfrequenz pro Minute	Atemvolumen (Liter)	
		pro Atemzug	pro Minute
vorher	15	0,54	8,10
40 Minuten	12	0,49	5,88
3 Stunden	12,5	0,54	6,75
8 »	13	0,59	7,67
24 »	14	0,54	7,56

Die Verlangsamung der Atemfrequenz geht der Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums (alveolare CO_2-Spannung) parallel; das Atemvolumen steigt nach anfänglicher Verminderung über den Ausgangswert an bei noch verlangsamter Atmung. Das Minutenvolumen der Atmung, das eigentliche Maß der Ventilationsgröße, hat nach 8 Stunden den ursprünglichen Wert beinahe wieder erreicht, zu einer Zeit, wo die Alkalosis etwa auf ihrem Höhepunkt angelangt ist.

Der Schwankung der Blutreaktion nach beiden Seiten steht die einseitige Veränderung des Atemzentrums gegenüber. Sicher darf hier nicht die Blutreaktion als Maß seiner Erregbarkeit oder als Regulator der Atmung angesehen werden, vielmehr die Blutkohlensäure, wie sie sich in der CO_2-Spannung der Alveolarluft ausdrückt. Bei Lähmung des Atemzentrums kann der regulierende Einfluß der Veränderung der arteriellen CO_2-Spannung nicht mehr eingreifen, um Reaktionsverschiebungen des Blutes zu hindern. Wir finden Azidosis wie Alkalosis mit erhöhter CO_2-Spannung einhergehen.

Erörterung.

Die Ursachen der Veränderung der Blutreaktion.

Nach allem, was wir über die Morphinwirkung wissen, steht die elektive Wirkung aufs Atemzentrum durchaus im Mittelpunkt; sie ist, wie wir gesehen haben, während der ganzen Dauer der Morphinwirkung nachweisbar. Die nächstliegende Annahme soll zuerst besprochen werden, ob die beobachteten Reaktionsänderungen des Blutes sich auf diese verminderte Erregbarkeit des Atemzentrums allein zurückführen lassen.

Die rasch eintretende zentrale Atemlähmung führt zur CO_2-Anhäufung im Blut; statt der zu erwartenden Überventilation nehmen Frequenz und Volumen der Atmung weiterhin ab; der Puffermechanismus im Blut vermag nicht alle Kohlensäure zu neutralisieren, es kommt zur Azidosis bei gleichzeitig erhöhter Blutkohlensäure. Diese Vorgänge spielen sich entsprechend der raschen Wirkung des Morphins aufs Atemzentrum in kürzester Zeit nach der Injektion ab.

Für die Umkehrung der Azidosis über die Norm hinaus in den gegenteiligen Zustand, die Alkalosis, stehen zwei Wege offen; entweder Abtransport von Säuren aus dem Blut oder Einstrom von Alkali ins Blut. Daß eine starke Säureabgabe erfolgt, beweist die Zunahme der Harnazidität bei reichlicher Harnmenge. Ein weiteres Moment verdient in diesem Zusammenhang Beachtung.

Eine Reihe von Untersuchern fanden übereinstimmend eine Zunahme der Salzsäureproduktion des Magens nach Morphinverabreichung. Riegel (16) stellte am Hund mit Pawlowscher Fistel eine bedeutende Sekretvermehrung mit Steigerung der Azidität fest, deren Höhepunkt zwischen 1 und 5 Stunden nach der Injektion lag, also wahrscheinlich mit der Azidosis und ihrem Abklingen zusammenfiel; gleichzeitig war die Pankreassekretion gehemmt, etwa 2—3 Stunden nach der Injektion (Cohnheim und Modrakowski 4). Es ist sehr naheliegend, diese Erscheinungen als Folgen der Azidosis anzusehen, allerdings mit dem beim Hund nötigen Vorbehalt. Riegel fand seine Befunde auch am Menschen bestätigt, bei dem naturgemäß nicht die vollkommene Methodik, wie beim Tier, zur Anwendung gelangen kann. Zweifellos spielt der Magen, wahrscheinlich auch der Darm, eine wichtige Rolle in der Regulation des Säurebasengleichgewichts, die besonders beim Versagen der zentralen Atmungsregulation wichtig wird. Neben Säureabgabe finden wir hier Alkalieinsparung; das gleiche zeigt sich in der NH_3-Vermehrung des Urins.

Diese Tatsachen vermögen wohl das Abklingen der Azidosis zu erklären; Niere und Darmkanal übernehmen die regulierende Funktion des gelähmten Atemzentrums; das CO_2-reiche Blut erhält durch Säureabgabe die normale Reaktion zurück. Inzwischen ist das Maximum der Atemlähmung überschritten, die Ventilationsgröße wächst und die Blutkohlensäure wird dementsprechend vermindert; zudem ist die etwa noch bestehende Azidosis als Atmungsreiz wirksam. Die Blutreaktion, welche Zeit hatte, sich auf das CO_2-überladene Blut einzustellen, wird durch die jetzt rasch abnehmende CO_2-Spannung mit der Rückkehr des Atemzentrums zu normaler Erregbarkeit zunehmend alkalischer. Die Rückkehr verläuft rascher als die Alkaliabgabe aus

dem Blut. Für diese Erklärung spricht der Beginn der Alkalosis, nachdem der Höhepunkt der Morphinwirkung überschritten ist, und der Gipfel, sobald die Ventilationsgröße wieder der Norm entspricht oder nahekommt, also 8—24 Stunden nach der Injektion. Die Alkalosis und die davon beeinflußte Pupillenweite sind die letzten objektiven Zeichen der Morphinwirkung. Als Ausdruck und Gegenreaktion auf die Alkalosis finden wir die Abnahme der Harnazidität bis zu alkalischer Reaktion, vielleicht gehört hierher auch die Vermehrung der Sekretion alkalischen Pankreassaftes, welche von Bickel und Pinkussohn (3) als Spätwirkung nach anfänglicher Hemmung beim Hund beobachtet wurde. Durch allmähliche Alkaliabgabe kehrt die Blutreaktion zur Norm zurück.

Die Lähmung des Atemzentrums durch Morphin und seine Rückkehr zu normaler Erregbarkeit vermögen also sehr wohl die anfängliche Azidosis, wie die spätere Alkalosis zu erklären. Es fragt sich nun weiter, ob außerdem noch andere Einflüsse am Werke sind, welche bei dem Versagen der zentralen Regulation reaktionsverändernd wirken. Einen gewissen Anhaltspunkt zu dieser Annahme bietet die Stärke der Azidosis, welche durch CO_2-Anhäufung allein nicht zu erklären ist; die bedeutende Abnahme der Alkalireserve des Blutes zeigt an, daß stärkere Säuren als H_2CO_3 ins Blut gelangen, welche im Stoffwechsel gebildet werden; dafür spricht auch das gelegentliche Vorkommen von Milchsäure im Harn nach Morphinverabreichung (Araki). Für die Annahme eines Alkalieinstromes ins Blut bei Entstehen der Alkalosis liegen bestimmte Anhaltspunkte nicht vor.

Die Dinge liegen offenbar ähnlich wie bei der durch Inhalationsnarkose verursachten Azidosis; auch hier bleibt offen, ob Säureeinstrom oder Alkaliabgabe die Reaktionsveränderung des Blutes verursacht (van Slyke, Austin and Cullen 19); die Nachweisbarkeit des außerordentlich raschen Eintritts der Azidose innerhalb weniger Minuten nach Narkosebeginn (Cullen, Austin, Kornblum and Robertson 5) läßt zunächst an zentrale Ursachen denken (Atem- und Vasomotorenzentrum); der hämatogene Einfluß (Säurebildung im Gewebe durch unvollständige Oxydation) kommt dann verstärkend hinzu. Auch bei der Anoxämie ergänzen und kompensieren sich zentrale und hämatogene Einflüsse (Köhler, Brunquist and Loewenhart 12); je nachdem entsteht Azidosis oder Alkalosis (Winterstein 25).

In diesem Zusammenhang sei auch die jüngst von Vollmer (23) beschriebene zweiphasische Wirkung des Adrenalins erwähnt; ihre Annahme gründet sich auf den Nachweis einer vermehrten Säureausscheidung im Harn, K' und Phosphatverminderung, Ca-Vermehrung

im Blut, Hyperglykämie und Stoffwechselverlangsamung zu Beginn und des umgekehrten Verhaltens im Verlauf der Adrenalinwirkung; eine Azidosis und darauf folgende Alkalosis werden danach angenommen; in zwei eigenen Versuchen konnte ich nach subkutaner und intravenöser Adrenalininjektion keine Reaktionsveränderungen des Blutes elektrometrisch feststellen; da die reaktionsregulierende Tätigkeit des Atemzentrums durch Adrenalin unbeeinflußt bleibt, sind Veränderungen der aktuellen Blutreaktion auch kaum zu erwarten. Die Erkenntnis der prinzipiellen Zusammengehörigkeit der verschiedenen erwähnten Veränderungen, wozu noch die Wirkung aufs autonome Nervensystem kommt, deren Zusammenhang mit Ionenverschiebungen sehr wahrscheinlich ist, ist vermutlich von allgemeiner Bedeutung und gibt wohl auch die Richtung, in der wir etwaige hämatogene Einflüsse suchen dürfen, welche an der Verschiebung der Blutreaktion durch Morphin mitbeteiligt sind. Auch das Morphin läßt ja gewisse Wirkungen aufs autonome Nervensystem erkennen. Das beherrschende Moment, welches für die starken Reaktionsverschiebungen durch Morphin (im Gegensatz zu Adrenalin) verantwortlich ist, liegt in der primären Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums. Die Störung der zentralen Atmungsregulation genügt an sich, um Reaktionsverschiebungen des Blutes auszulösen, oder sie schafft die Vorbedingung, daß sonst unschädliche hämatogene Einflüsse solche verursachen können; das zweite scheint für die Azidosis durch Morphin zuzutreffen.

Das Beispiel des Morphins zeigt, daß durch primäre Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums direkt oder indirekt Verschiebungen der Blutreaktion herbeigeführt werden, welche sich sowohl nach der sauren, wie nach der alkalischen Seite bewegen; ein Zusammenhang von Blutreaktion und Atmung im Sinne gegenseitiger Regulation ist dabei nicht mehr nachweisbar. Die Reaktionsregulation des Blutes ist von dem normalen Erregungszustand des Atemzentrums abhängig und versagt bei dessen Veränderung.

Zusammenfassung.

1. Morphin in therapeutischen Gaben bewirkt beim Menschen eine unkompensierte Reaktionsverschiebung des Blutes nach der sauren und alkalischen Seite.

2. Die Azidosis tritt als unmittelbare Folge der Morphininjektion auf und geht innerhalb einer bis weniger Stunden zurück; die Unterschiede der Reaktion betragen 0,1—0,2 p_H.

3. Die Alkalosis wird wenige Stunden nach der Morphininjektion nachweisbar und erreicht mit dem Abklingen der Wirkung aufs Atemzentrum ihren Höhepunkt; die Größe der Reaktionsverschiebung liegt zwischen 0,04—0,13 p_H, sie dauert bis zu 24 Stunden.

4. Die Veränderungen im Blutkochsalzgehalt, in der Urinreaktion und der Salzsäureabscheidung des Magens erklären sich zwanglos als Folgen der Verschiebung der Blutreaktion.

5. Die Reaktionsveränderungen des Blutes entstehen durch die Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums, gemessen an der CO_2-Spannung der Alveolarluft, der Frequenz und dem Volumen der Atmung; vermutlich spielen zum Zustandekommen der Azidosis außerdem indirekt hämatogene Einflüsse eine Rolle.

Literatur.

1. Atkinson and Etts, Chemical changes of the blood under the influence of drugs. II. Morphine. Journ. of laborat. a. clin. med. 1922, Bd. 8, S. 170. — 2. E. Baß und K. Herr, Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf. Ztschr. f. Biol. 1922, Bd. 75, S. 279. — 3. Bickel und Pinkussohn, Sitzgsber. d. Berl. Akad. d. Wiss. 1907, Bd. 1, S. 217. — 4. Cohnheim und Modrakowski, Zur Wirkung von Morphium und Opiumpräparaten auf den Verdauungskanal. Ztschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273. — 5. Cullen, Austin, Kornblum and Robinson, The initial acidosis in anesthesia. Journ. of biol. Chem. 1923, Bd. 56, S. 625. — 6. Dodds and McIntosh, Variations in the CO_2-content of the blood constituents in relation to meals. Jour. of physiol. 1923, Bd. 57, S. 139. — 7. G. Endres, Über Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen der wahren Harnreaktion und der alveolaren CO_2-Spannung. Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 132, S. 220. — 8. Derselbe, Atmungsregulation und Blutregulation im Schlaf. Ebenda 1923, Bd. 142, S. 53. — 9. H. Gauß, The effect of morphine upon the alkali-reserve of the blood of man and certain animals. Jour. of pharmacol. a. exp. ther. 1921, Bd. 16, S. 475. — 10. H. Elias, Über die Rolle der Säure im Kohlehydratstoffwechsel. Biochemische Zeitschrift 1913, Bd. 48, S. 120. — 11. Hjort and Taylor, The effect of morphine upon the alkali-reserve of the blood of dogs gassed with fatal concentrations of chlorine. Jour. of pharmacol. a. exp. ther. 1919, Bd. 13, S. 407. — 12. Koehler, Brunquist and Loevenhart, The production of acidosis by anaemia. Amer. jour. of physiol. 1923, Bd. 63, S. 404. — 13. Leake and Koehler, Blood reaction under morphine. Arch. int. de pharmacodyn. et de therapie 1922, Bd. 27, S. 221. — 14. L. Michaelis, Die Wasserstoffkonzentration. Berlin 1921. — 15. Peters, Bulger and Eisenman, Studies of the carbon dioxide absorption curve of human blood I. The apparent variations of pK 1 in the Henderson-Hasselbalch equation. Journ. of biol. Chem. 1923, Bd. 55, S. 687. — 16. F. Riegel, Über den Einfluß des Morphiums auf die Magensaftsekretion. Zeitschr. f. klin. Mediz. 1900, Bd. 40, S 347. — 17. R. Schoen, Zur Kenntnis der Azetylenwirkung. II. Mitt. Die Löslichkeit von Azetylen in Wasser und Blut. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 127, S. 243. — 18. D. van Slyke, The carbon dioxide carriers of the blood. Physiol. Reviews 1921, Bd. 1, S. 141. — 19. Van

Slyke, Austin and Cullen, The effect of ether anesthesia on the acid-base balance of the blood. Journ. of biol. chem. 1922, Bd. 53, S. 227. — Van Slyke and Stadie, The determination of the gases of the blood. Ebenda 1921, Bd. 49, S. 1 — 21. Stehle, Bourne and Barbour, Effects of ether anesthesia alone or preceded by morphine upon the alkali metabolism of the dog. Ebenda 1922, Bd. 53, S. 341. — 22. A. Szili, Experimentelle Untersuchungen über Säureintoxikation. Arch. f. d. ges. Physiol. 1906, Bd. 115, S. 82. — 23. H. Vollmer, Die zweiphasische Wirkung des Adrenalins. Bioch. Zeitschr. 1923, Bd. 140, S. 410. — 24. Herm. Wieland und R. Schoen, Die Beziehungen zwischen Pupillenweite und Kohlensäurespannung des Blutes. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1923, Bd. 100, S. 190. — 25. H. Winterstein, Atmungsregulation und Reaktionsregulation. Naturwissenschaften 1923, Bd. 11, S. 625 u. 645.

XXV.

Bemerkung zu einer Arbeit des Herrn Wilhelm Wiechowski.

Über die Muttersubstanz des Indischgelb[1]).

Von

Dr. Fritz Mayer,

a. o. Hon.-Prof. an der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 25. XII. 1923.)

Herr W. Wiechowski beschreibt in der genannten Abhandlung die Muttersubstanz des Indischgelb, der er den Namen *Mangin* beilegt und für die er die Zusammensetzung $C_{19}H_{18}O_{11}$ aus zahlreichen Analysen allerdings aschehaltigen Materials errechnet. Die Konstitution dieser Verbindung wird von ihm wie folgt angegeben:

OH O OH

$\cdot CH_2(CHOH)_4C{\large\lt}^{O}_{H}$.

OH

C OH

O

Er führt weiterhin die Konstitution des »isomeren Euxanthinsäurehydrates, wie es im Körper aus Mangin besteht« (soll wohl »entsteht« heißen?) mit dem beifolgenden Formelbild an:

OH O

$\cdot C - CHOH(CHOH)_4 - C{\large\lt}^{O}_{OH}$.

OH

C

O

---

1) Dieses Archiv 1923, Bd. 97, S. 462.

Die Formel des Mangins wird gestützt durch die Analyse von Azetyl- und Benzoylderivaten und durch Titrationen der sauren Gruppen; die Aldehydgruppe wird durch ihr Reduktionsvermögen nachgewiesen, ferner soll bei der Behandlung mit Salzsäure Lävulinsäure entstehen. Eine Spaltung des Mangins in Glykuronsäure und Euxanthon ist ihm jedoch nicht gelungen. Herr Wiechowski faßt das Mangin als ein Tetraoxyxanthon auf, welches mit einer Hexose durch Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung verbunden ist, so daß die Aldehydgruppe frei ist.

Demgegenüber sei gestattet, vom Standpunkte des Farbstoffchemikers auf folgendes hinzuweisen: Die Konstitution des durch Spaltung aus der Euxanthinsäure entstehenden Euxanthons ist einwandfrei durch Graebe, v. Kostanecki und Ullmann als eines 2-8-Dioxyxanthon erwiesen.

O

— OH.

OH O

Schon die auf Seite 463 a. a. O. von Herrn Wiechowski angegebene Formel für das Euxanthon ist unrichtig. Die Konstitution der Euxanthinsäure kennzeichnet sich nach den Untersuchungen von E. Fischer und Piloty[1]), wie Graebe, Aders und Heyer als eines Glykosides der Glykuronsäure, für die Graebe damals die Formel:

$$OH - C_6H_3 \begin{matrix} / O \backslash \\ \backslash CO / \end{matrix} C_6H_3 - O - \underbrace{CH - CH(OH) - CH}_{O} - (CHOH)_2 - COOH$$

zur Erörterung stellte. Zum Überfluß ist die Euxanthinsäure noch von Neuberg und Neimann[2]) synthetisiert worden, wobei auch die Form der glykosidischen Bindung einer erneuten Besprechung nach neuzeitlichen Gesichtspunkten unterzogen wurde.

Die von Herrn W. Wiechowski angegebene Formel des isomeren Euxanthinsäurehydrates ist daher bestimmt falsch. Ebenso kann mit größter Wahrscheinlichkeit ausgesprochen werden, daß auch die vorgeschlagene Formel des *Mangin* nicht richtig sein kann. Denn Herr Wiechowski gibt an, daß aus diesem Mangin durch Verfütterung an Kaninchen Euxanthinsäure entstanden sei, wenn auch nur in einer Ausbeute von 4 %. Ist dies richtig, so ist es höchst unwahrscheinlich, daß das Mangin zwei Oxygruppen mehr enthalten solle, als Euxanthinsäure und Euxanthon. Wie nun alle Erfahrungen dagegen sprechen, daß eine solche

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1891, Bd. 24, S. 524; Ann. d. Chemie 1911, Bd. 318, S. 345.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 115.

Veränderung im Organismus vor sich geht, so sprechen des weiteren alle Beobachtungen dagegen, daß eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, wie sie im Mangin von Herrn Wiechowski angenommen wird, im Organismus in die glykosidische der Euxanthinsäure übergeht. Da somit dem Euxanthon und der Euxanthinsäure wohlgegründete Formeln zugewiesen sind, welche in den Lehrbüchern der Chemie, insbesondere der Farbstoffchemie ihren Platz mit Recht behaupten, so erscheint es nicht angängig, auf Grund einer noch unbewiesenen Formel des Mangin andere für die beiden erstgenannten Verbindungen zu setzen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.




3 5558 002 416 135



